

INFLUÊNCIA E CONTROVÉRSIAS DO TABAGISMO NA REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS

I. INTRODUÇÃO

O tratamento reabilitador com implantes dentários tornou-se comum na última década e cresce com grande significado nos últimos anos. Devido ao notável sucesso da terapêutica com implantes dentários, tem havido crescente interesse em identificar os factores associados a falha do implante, assim, a perda do implante dentário, vem sendo um dos temas mais actuais abordados dentro da implantologia.

Identificar os factores de riscos que comprometem o sucesso nas reabilitações é de importante conhecimento para minimizar as taxas de insucesso.

É sabido que os diversos tratamentos realizados na cavidade oral, tanto estéticos como funcionais, são sustentados pelo periodonto, e que este ao longo da vida do individuo sofre alterações fisiológicas e aquelas decorrentes das doenças periodontais, muitas vezes como consequência de factores modificadores genéticos e/ou adquiridos. Estes factores são os maiores determinantes das diferenças observadas na evolução clínica das condições periodontais e podem persistir, durante toda a vida, ou estar presentes com variação de magnitude em diferentes momentos.

A falha de implantes dentários é um processo complexo e multifactorial. Factores clínicos isolados parecem não explicar totalmente o processo de perda de implantes.

O hábito de fumar é considerado um importante factor predisponente para muitas doenças, incluindo as periodontopatias e periimplantites. Assim sendo, o objectivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre vários factores relacionados com o tabagismo, que podem influenciar na reabilitação com implantes dentários e a divergência de opiniões existentes, assim como o papel da genética pode actuar neste contexto, pois os mecanismos exactos, pelos quais o fumo do tabaco exerce sua influência sobre os tecidos do periimplante, são ainda desconhecidos e contraditórios.

1. Materiais e Métodos

A necessidade de pesquisar informações actualizadas e avaliar a influência do uso do tabaco sobre os resultados dos implantes dentários foi o principal motivo para que se realizasse este trabalho através de uma revisão da literatura, assim foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados digitais b-on, Medline/Pub-med, sciencedirect, utilizando nestes motores de busca, como termos de pesquisa, as palavras tabagismo, hábito de fumar, nicotina, implantes dentários, factores de risco, perda do implante dentário, polimorfismos genéticos, marcadores genéticos e imunológicos.

Os artigos pesquisados tiveram como escolha a língua inglesa, portuguesa, espanhola e francesa que englobassem o tema proposto dentro da reabilitação com implantes dentários, para isto foram apresentados dados da literatura publicados entre 2000 e 2013.

Além da pesquisa em bases digitais, foi realizada a utilização do livro Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral, Jan Lindhe *et al.*, 2008 que estava de acordo com o tema do trabalho.

II. DESENVOLVIMENTO

1-Influência do hábito de fumar na saúde oral e seus efeitos na resposta do hospedeiro

Uma estimativa da Organização Mundial de Saúde afirma que há cerca de 1,3 bilhões de fumantes no mundo, que essa população está aumentando, principalmente, em países em desenvolvimento (WHO, 2010).

O tabagismo é muito comum, e o cigarro é o principal produto consumido. Na União Europeia, em média, 29% da população adulta fuma, variando desde 17,5% na Suécia até 45% na Grécia. As taxas de fumadores relatadas nos países de Terceiro Mundo são ainda mais elevadas (ASH, 2011).

O tabagismo está associado a muitas doenças graves, incluindo derrame cerebral, doença arterial coronariana, doença arterial periférica, úlcera gástrica, cancro de boca, laringe, esófago, pâncreas bexiga e colo uterino. Também constitui a maior causa de doença pulmonar obstrutiva crônica e um factor de risco para o baixo peso de bebés ao nascer, além de muitos outros problemas de saúde (Benowitz, 2009; Buyle-Bodin, 2005; Johnson & Slach., 2001; Sham *et al.*, 2003). Vem sendo, também associado a um maior risco de complicações pós-operatórias em muitos campos cirúrgicos. Relatórios mostraram os efeitos negativos deste hábito em áreas bem além da odontologia, incluindo cirurgia oncológica abdominal e ortopédica (Gourgiotis *et al.*, 2011; Sorensen *et al.*, 2010).

Estudos voltados aos tratamentos odontológicos mostram que o tabagismo tem sido relacionado a eventos negativos diversos, incluindo factor de risco para cancro bucal, maior severidade e incidência de doença periodontal, menor ganho de inserção após terapia periodontal, dificuldades na reparação de enxertos ósseos, inadequado preenchimento sanguíneo dos alvéolos dentários pós-extracção, menor taxa de sucesso de implantes de titânio e maior perda óssea ao redor de implantes osseointegrados (Gourgiotis *et al.*, 2011; Johnson & Slach., 2001; Júnior *et al.*, 2009; Reibel, 2003; Saldanha *et al.*, 2006).

Fumar é prejudicial para os tecidos periodontais. A associação entre tabagismo e doença periodontal tem consistentemente demonstrado efeitos negativos e probabilidades maiores de estabelecimento da doença periodontal entre os fumadores em comparação com os não-fumadores. Com o aproximar dos efeitos, foi estabelecido que o tabagismo é um factor de risco significativo no início e na progressão de doenças periodontais (Baig & Rajan, 2007; Luthra *et al.*, 2012).

Fumar está associado com a destruição excessiva dos tecidos periodontais de suporte, resultando na perda de massa óssea, formação de bolsas e perda prematura dos dentes. Está bem documentado na literatura de que a perda óssea e perda de inserção são significativamente mais pronunciadas em fumadores em comparação com os não-fumadores (Bergstrom, 2004).

Johnson & Slach., (2001) e Júnior *et al.* (2009) afirmam que, tal como ocorre nos tecidos periodontais, o tabagismo também provoca alterações nos tecidos peri-implantares: vasoconstrição, redução do fluxo sanguíneo, maior probabilidade de desenvolver periimplantite e interferência na cicatrização pós-cirúrgica.

A mucosite periimplantar (inflamação restrita a mucosa periimplantar) é relatada ocorrer em 80% dos indivíduos implantados e a periimplantite (inflamação periimplantar com perda óssea adicional) em até 56% dos indivíduos (Lindhe & Meyle, 2008).

Johnson & Bain (2000) afirmam que, em relação a gengivite crônica e o tabagismo, estudos anteriores relatavam mais inflamação gengival e mais acúmulo de placa e cálculo dental em pacientes fumadores. No entanto, em estudos recentes, quando o nível de placa bacteriana tem sido controlado, os pacientes fumadores demonstram menos inflamação e menos sangramento gengival quando comparados aos não-fumadores, indicando uma supressão da inflamação gengival. Estes resultados sugerem uma tendência menor de sangramentos para os fumadores e não são surpreendentes, dado ao efeito conhecido de vasoconstrição local que a nicotina exerce na circulação periférica.

Os fumadores podem apresentar níveis mais elevados de placa bacteriana do que os não-fumadores, os quais podem ser consequência mais dos seus níveis precários de higiene oral do que de taxas mais altas de crescimento de placa supragengival (Baig & Rajan, 2007; Johnson & Bain, 2000).

Segundo Reibel (2003) os estudos sobre os efeitos do fumo sobre as taxas de fluxo e composição salivar mostram resultados variados e são difíceis de comparar. Imediatamente após fumar há um estímulo do fluxo salivar, mas não há efeito a longo prazo sobre as taxas de fluxo de saliva. O pH da saliva aumenta durante o tabagismo, mas em períodos mais longos de tempo a maioria dos estudos indicam que os fumadores têm o pH e o poder de tamponamento ligeiramente reduzido quando comparados aos não-fumadores. Um achado consistente é uma maior concentração de tiocianato na saliva.

Um componente normal na saliva, o tiocianato também está presente no fumo do tabaco, e sua concentração na saliva pode ser usada para a monitorização da exposição ao tabaco (Lindhe *et al.*, 2008).

Luthra *et al.* (2012) num estudo sobre a alteração do fluxo do fluido gengival crevicular (GCF) em fumadores, desenhado para descobrir e avaliar a dinâmica de transição, se houver, no fluxo GCF antes, imediatamente após e depois de fumar. O estudo foi composto por 20 indivíduos do sexo masculino com idade correspondente. Metade da população do estudo foi constituída por não-fumadores que compunham o grupo controlo e a outra metade da população do estudo foi composta por fumadores crônicos constituindo o grupo teste. As amostras de GCF foram recolhidas utilizando as micropipetas antes de fumar, imediatamente após e 10 min depois de fumar para o grupo de teste e durante tempos semelhantes para o grupo controlo. O estudo revela um volume global GCF baixo em fumadores do que em não-fumadores. Mais interessante, uma diminuição transitória imediatamente depois de fumar é seguido por um aumento marcado no volume de GCF 10 min depois de fumar. Assim, pôde-se concluir que uma flutuação rítmica na dinâmica vascular acontece em cada inalação do fumo. Portanto, os fumadores têm uma resposta suprimida e alterada de anticorpos inflamatórios no hospedeiro responsável pelo desafio antigênico, levando a evolução clínica significativamente menos favorável do que os não-fumadores.

Johnson & Bain (2000) e Reibel (2003) relatam que há muitos poucos estudos mostrando a relação do hábito de fumar e uma maior incidência de cárie dentária.

O hábito de fumar também pode interferir na secagem da mucosa intra-oral pela temperatura elevada, alterar o pH da saliva, alterar a resposta imune, ou alterar a resistência para fungos ou infecções virais, estomatite nicotínica, queratose e maior incidência de gengivite ulcerativa necrosante aguda. Outros efeitos incluem halitose, coloração dos dentes e de restaurações em resina composta, diminuição da capacidade saborear e sentir o cheiro dos alimentos. Sendo a maioria destes problemas reversíveis após a cessação do uso do tabaco (Al-Shammari *et al.*, 2006; Johnson & Bain, 2000; Johnson & Slach, 2001; Reibel, 2003; Sham *et al.*, 2003).

Fumar cigarros pode afectar directamente os patógenos ou seus habitats locais (Johnson & Slach, 2001). O uso de tabaco também pode afectar a habilidade do hospedeiro em controlar a infecção por meio da diminuição da resposta imunológica local e sistêmica. Seja qual for a razão, a esparsa colonização de patógenos potenciais, mesmo em sítios clinicamente saudáveis, pode acarretar a destruição tecidual futura nesses sítios (Lindhe *et al.*, 2008).

Já segundo Johnson & Slach (2001) alguns dados indicam que fumar pode aumentar os níveis de certos patógenos periodontais, mas não há mais evidências de que o tabagismo tem um efeito negativo sobre a resposta do hospedeiro, tais como a função de neutrófilos e a produção de anticorpos. Um achado encorajador é que retarda a progressão da doença periodontal em pacientes que param de fumar e que estes indivíduos têm uma resposta semelhante à terapia periodontal dos que não fumam.

O tabagismo tem um efeito profundo sobre o sistema imunológico e inflamatório. Os fumadores apresentam número aumentado de leucócitos na circulação sistêmica (Lutrha *et al.*, 2012).

A prevalência e a maior severidade da doença em fumadores poderiam ser explicadas por uma resposta alterada do sistema hospedeiro. Os fumadores têm demonstrado perturbações nos níveis de imunoglobulinas e citocinas, na contagem de

linfócitos e no comprometimento da função dos neutrófilos (Sorenson *et al.*, 2004 *cit. in* Lindhe *et al.*, 2008).

Além de possíveis efeitos específicos das bactérias patogênicas por uma alteração da resposta do hospedeiro, pode haver efeitos citotóxicos da nicotina na função do fibroblasto (Johnson & Bain, 2000; Luthra *et al.*, 2012).

A nicotina pode ter um efeito sobre a síntese de proteínas celulares e pode prejudicar a capacidade do fibroblasto gengival em aderir, interferindo assim com a cura da ferida e / ou na exacerbação da doença periodontal. O fumo do cigarro pode ter um efeito citotóxico sobre fibroblastos gengivais humanos, o que resulta numa diminuição na sua capacidade de adesão e proliferação. Isto poderia resultar numa diminuição da defesa, da integridade, da remodelação e da resposta reparadora do tecido conjuntivo oral, pois a função normal dos fibroblastos é crítica para a manutenção da integridade do tecido conjuntivo (Baig & Rajan, 2007).

Buyle-Bodin (2005) e Kim *et al.* (2012) acrescentam ainda que o tabaco altera a função da barreira oral e transporte de eletrólitos. O que faz com que a mucosa bucal seja particularmente permeável à nicotina, e em particular, na junção do epitélio conjuntivo.

Uma vez ultrapassada a barreira mucosa, os derivados da nicotina causam:

- mudanças no fluxo sanguíneo na direcção da vasoconstrição;
- alterações no metabolismo dos fibroblastos por redução da fibronectina e aumento da síntese de collagenase;
- perda óssea, aumentando a libertação da interleucina IL-1 β , um dos factores envolvidos na reabsorção óssea;
- deficiência na quimiotaxia de leucócitos, uma diminuição na proliferação de linfócitos T e anticorpos de IgG2;
- um aumento de temperatura e alteração do pH oral, factores que favorecem o grande desequilíbrio no ecossistema do sistema oral no sentido de uma selecção de bactérias patogênicas.

Em contradição ao exposto acima, Benowitz (*cit. in* Lindhe *et al.*, 2008) cita que a nicotina no fumo do tabaco da maioria dos cigarros não é bem absorvida pela mucosa bucal porque a nicotina está numa forma ionizada resultante do pH (5,5). Diferentemente, o fumo do charuto e do cachimbo é mais alcalino (pH 8,5), o que permite uma boa absorção da nicotina desionizada pela mucosa bucal.

Essa diferença de pH entre os fumos, quanto ao local de absorção, pode explicar porque a incidência de cancro na cavidade bucal é maior nos fumadores de charuto e cachimbo e a incidência de cancro pulmonar é maior entre os fumadores de cigarro (Lindhe *et al.*, 2008).

Estudos demonstram fagocitose anormal de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) associada ao tabagismo em nível elevado (Baig & Rajan, 2007).

Os neutrófilos polimorfonucleares constituem a primeira linha de defesa, e são atraídos quimiotaticamente pelas alterações bacterianas na junção dentogengival. Os PMN contêm uma poderosa barreira de enzimas, incluindo a elastase e outras collagenases, que foram implicadas na destruição tecidual na periodontite e na doença pulmonar. Há uma sugestão no sentido de que existe uma diminuição da migração de PMN na cavidade oral de fumadores. Subsequentemente, PMN obtidos do sulco gengival de fumadores mostraram capacidade fagocítica reduzida comparada à dos PMN de não-fumadores (Baig & Rajan, 2007 e Lindhe *et al.*, 2008).

Os efeitos do tabagismo sobre a função linfocítica e a produção de anticorpos são muito complexos, e os vários componentes podem causar imunossupressão ou estimulação. É provável que a fase particulada do fumo de cigarros tenha propriedades imunossupressivas. Exposição, crônica ou aguda, a hidrocarbonetos pode estimular ou inibir a resposta imune, sendo o efeito final dependente da dose e duração da exposição do fumo do cigarro (Lindhe *et al.*, 2008).

Investigações comparando os fumadores que têm diferentes níveis de exposição são de grande valor para testar a existência de uma relação dose-resposta. O aumento dos níveis de exposição corresponde a aumento da gravidade ou risco elevado, onde a plausibilidade de uma relação causal é fortalecida (Bergstrom, 2004).

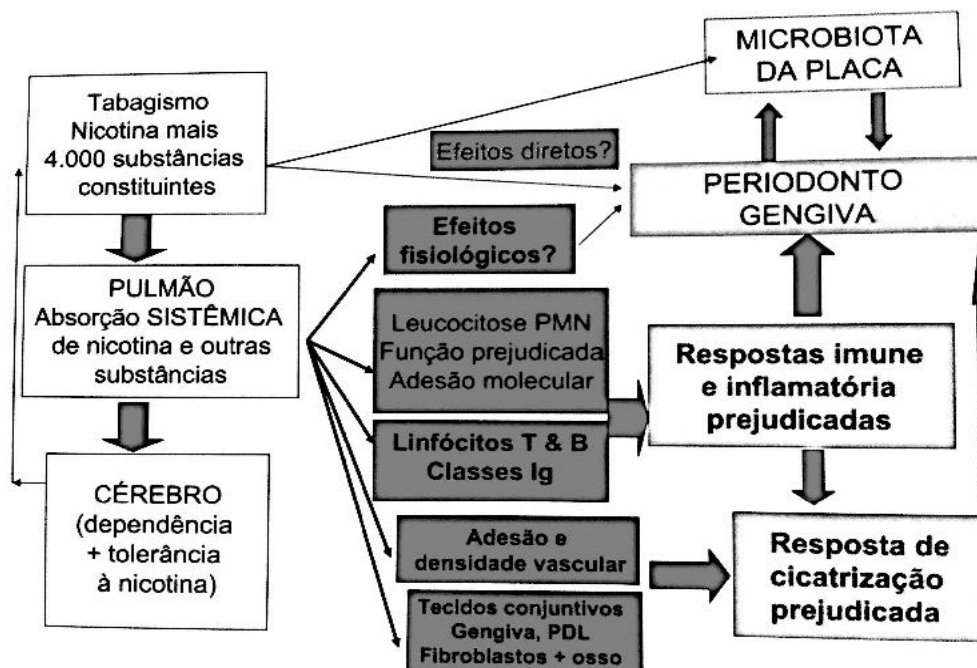


Tabela 1 - Efeitos do tabagismo na resposta do hospedeiro (Lindhe *et al.*, 2008).

2-Composição Química do Fumo do Tabaco

O tabaco ou “herba sancta”, como foi primeiramente chamado, foi inserido na Europa, no início do século XVI, após o descobrimento do Continente Americano pelos europeus (Musk, 2003).

Os historiadores acreditam que os nativos americanos começaram a usar o tabaco para fins medicinais e cerimoniais antes do primeiro século a.C. (Balaji, 2008).

Entretanto, foi Jean Nicot, embaixador francês em Lisboa, que, crendo nos seus poderes curativos, favoreceu a sua expansão para o resto da Europa a partir da Corte de França. Nessa época, o tabaco era inalado, fumado, mascado e até ingerido, levando em conta que o seu uso tinha efeitos medicinais como analgésico e anti-séptico, além de

possuir propriedades preventivas e curativas de muitas doenças, incluindo o cancro (Musk, 2003).

O tabaco foi introduzido na Índia pelos comerciantes portugueses durante século 16. O uso do tabaco e a produção aumentaram muito, a tal ponto que, hoje, a Índia é o segundo maior produtor de tabaco do mundo (Balaji, 2008).

Gourgiotis *et al.* (2011) relatam que, actualmente, o cigarro é o modo principal de uso do tabaco, contribuindo com cerca de 95%. De acordo com a região onde é cultivado, do solo, da secagem, de como é conservado e da composição da mistura que compõe os cigarros, estes podem possuir mais de 500 substâncias químicas. A combustão do cigarro produz outras substâncias que culminam em mais de 4000 constituintes conhecidos, entre os quais, se inserem substâncias farmacologicamente activas, tóxicas, mutagênicas e carcinogênicas (Benowitz *cit. in* Lindhe *et al.*, 2008). A fumaça do cigarro é resultante da combustão incompleta do tabaco; a combustão completa só se realiza na brasa, aonde a temperatura chega a 850°C (Musk, 2003).

Lindhe *et al.* (2008) e Oga (2003) descrevem que os constituintes mais importantes da queima do tabaco podem ser encontrados sob a forma de duas fases, e em cada uma delas existe uma determinada quantidade de substâncias, que são as seguintes:

-Fase Gasosa: monóxido de carbono, amônia, acroleína, acetaldeído, dimetilnitrosamina, acetonitrila e ácido cianídrico.

- Fase particulada: nicotina, fenol, cresóis (3 compostos), benzo (a) pireno, benzo (a) antraceno, nitrosornicotina, nitrosoanatabina e cádmio.

Já para Baker *et al.* (2004) para além da nicotina, que se encontra presente em grandes quantidades no tabaco, o fumo do tabaco contém mais substâncias, tais como aldeídos (acroleína, acetaldeído, formaldeído, entre outros), alcatrão, monóxido de carbono, fenóis, amônia, peróxido de nitrogênio, ácido cianídrico, nitrosaminas voláteis, metais e açúcares, entre outras.

Embora muitos dos constituintes do tabaco sejam reconhecidos como substâncias tóxicas, pouco se sabe acerca da dose/resposta de cada um dos componentes ou do efeito resultante das interações entre os vários compostos (Balaji, 2008).

Para Oga (2003) a nicotina é, em termos farmacológicos, o ingrediente mais activo do fumo do cigarro.

A nicotina está presente no fumo do tabaco em elevada quantidade, tendo-lhe sido atribuídos muitos dos efeitos adversos do tabagismo nos vários sistemas biológicos. A combustão do tabaco produz centenas de compostos químicos e muitos dos efeitos celulares agudos associados com a exposição ao fumo do tabaco parecem ser da responsabilidade dos compostos voláteis presentes (Kim *et al.*, 2012).

Embora a maior parte da toxicidade do fumo esteja relacionada com outros componentes do fumo do cigarro, são, sobretudo, os efeitos farmacológicos da nicotina que produzem a dependência do tabaco (Benowitz, 2009).

3-Efeitos da nicotina sobre a proliferação, diferenciação celular e perda óssea alveolar

A nicotina é o componente principal do fumo de tabaco, e se liga nos receptores colinérgicos nicotínicos, facilitando a libertação de neurotransmissores e, assim, media as acções complexas de nicotina em usuários de tabaco (Yanagita, 2008; Benowitz, 2009).

Benowitz (2009), no seu estudo da farmacologia da nicotina, relata que a nicotina age em receptores colinérgicos nicotínicos no cérebro para a libertação de dopamina e outros neurotransmissores que sustentam o vício. A neuroadaptação e a tolerância envolvem mudanças em ambos os receptores nicotínicos e plasticidade neural. O apuramento e variabilidade de sua exposição individual são determinados por factores genéticos, raciais e hormonais. A dependência da nicotina parece ser influenciada por genes que codificam alguns subtipos de receptores, alguns genes neurotransmissores e os genes envolvidos na conectividade neural.

A nicotina é uma base fraca ($pK_a = 8.0$). A absorção através das membranas mucosas depende do pH. Tabaco de mascar, rapé e goma de nicotina são tamponados com um pH alcalino a fim de facilitar a absorção através mucosa bucal (Benowitz, 2009).

A nicotina é uma substância lipofílica e, como tal, é absorvida através da mucosa oral, exercendo vários efeitos a nível sistémico. Além disso, contacta com os diferentes tecidos orais e causa um efeito local sobre vários tipos de células, principalmente células epiteliais e fibroblastos gengivais que são as mais acessíveis à exposição salivar (Yanagita, 2008).

Balaji (2008) e Soares *et al.* (2010) relatam que o mecanismo pelo qual o fumo pode afectar a cicatrização de feridas é ainda desconhecido. Uma possível explicação é que as substâncias do tabaco e os produtos da sua combustão, particularmente a nicotina, a cotinina, o monóxido de carbono, o cianeto de hidrogénio, são substâncias citotóxicas para as células que estão envolvidas na cicatrização de feridas. A nicotina aumenta a adesividade das plaquetas, aumentando o risco de lesão microvascular e isquemia do tecido. O tabagismo está associado com a liberação de catecolaminas, resultando em vasoconstrição e diminuição da perfusão tecidual.

A nicotina apresenta um leque variado de acções que se manifestam a nível da resposta imunitária, na angiogénese e revascularização e na reepitelização, entre outras. Estas acções podem contribuir, pelo menos em parte, para o efeito negativo da nicotina nos processos de cicatrização em geral e do tecido ósseo em particular (Sorensen, 2010).

A nicotina produz vasoconstrição cutânea interferindo na morfologia da microcirculação, por isso, reduz a microperfusão, gerando isquemia dos tecidos o que pode resultar em necrose. O monóxido de carbono quando presente no organismo humano produz diminuição na quantidade de oxigénio transportado pela hemoglobina, resultando em hipóxia ou anóxia celular. O cianeto inibe os sistemas enzimáticos os quais são requeridos para que ocorra a adequada cicatrização de feridas. Não obstante, a combinação desses efeitos compromete de forma significativa a cicatrização satisfatória para que ocorra a osteointegração (Lindhe *et al.*, 2008).

A nicotina tem um elevado coeficiente de difusão e é o composto mais frequentemente implicado nos efeitos negativos do tabagismo nos processos de regeneração óssea (Soares *et al.*, 2010).

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado caracterizado, principalmente por sua matriz orgânica mineralizada. A matriz orgânica do tecido ósseo é composta de proteínas colagenosas e não-colagenosas. No interior da matriz, íons de cálcio e de fosfato se arranjam na forma de hidroxiapatita. Essa composição permite ao tecido ósseo resistir a cargas, proteger órgãos altamente sensíveis (sistema nervoso central) de forças externas e participar como um reservatório de minerais que contribui para a homeostasia corporal (Lindhe *et al.*, 2008).

O tecido ósseo é continuamente dividido, perdido, e substituído pela formação de osso novo (Kim *et al.*, 2012). Os osteoblastos são as principais células responsáveis pela formação do tecido ósseo; eles sintetizam os componentes de matriz orgânica extra celular (ECM) e controlam a mineralização dessa matriz. Os osteoblastos são células completamente diferenciadas e não apresentam capacidade de migração e proliferação (Lindhe *et al.*, 2008).

A formação de osso novo requer o recrutamento de células estaminais mesenquimais (MSCs), que são capazes de proliferação e diferenciação (Kim *et al.*, 2012). Assim, para permitir que ocorra a formação óssea em determinado sítio, células progenitoras mesenquimais indiferenciadas (células osseoprogenitoras) devem migrar para o sítio e proliferar para se tornarem então em osteoblastos (Lindhe *et al.*, 2008).

O colágeno tipo I compõe 90% da matriz orgânica do osso e é o colágeno mais abundante no tecido ósseo. ICTP tem sido sugerido para prever futura perda de massa óssea. A osteocalcina (OC) é uma proteína de ligação do cálcio ao osso e a mais abundante proteína não colagenosa do tecido desmineralizado. O nível sérico de OC é considerado como um marcador de formação óssea (Lindhe *et al.*, 2008).

A piridinolina é uma molécula específica da matriz do colágeno do osso e cartilagem que tem sido relacionada com sinais histológicos e radiográficos de destruição tecidual. Oates *et al.* (2004), examinaram a associação entre níveis de

piridinolina no fluido sulcular periimplantar de pacientes fumadores tratados com implantes dentários. Foram identificadas altas concentrações dessa molécula no fluido sulcular de pacientes fumadores, sugerindo que o fumo pode contribuir para a falha dos implantes dentários pelo aumento da reabsorção óssea.

Para avaliar essa dinâmica de formação de massa óssea Gurlek *et al.* (2009) investigaram se pacientes tabagistas com doença periodontal inflamatória apresentavam diferentes concentrações salivares de piridinolina C-telopeptídeo nas ligações cruzadas do colágeno tipo I (ICTP) e osteocalcina (OC) em relação aos não-fumadores e / ou ex-fumadores. Amostras de saliva foram obtidas de 67 pacientes saudáveis com doença periodontal inflamatória. Conforme auto-relatos, havia 34 fumadores, 22 não-fumadores e 11 ex-fumadores. Cotinina salivar, níveis de ICTP em ligações e OC foram determinadas por imunoenaios ligados a enzimas. Dentro dos limites do estudo, o tabagismo pareceu suprimir o nível de osteocalcina salivar, mas os níveis de ICTP não parecem ser afectados pelo tabagismo. Esta supressão dos níveis de OC pode ser um mecanismo de deterioração dos efeitos do fumo na saúde periodontal.

Num estudo realizado por Kim *et al.* (2012) que avaliou os efeitos da nicotina sobre a proliferação e diferenciação dos osteoblastos da medula óssea alveolar humana derivadas das células estaminais mesenquimais, os resultados sugeriram que a nicotina tem um efeito bimodal na proliferação e na diferenciação dos osteoblastos. Com concentrações de nicotina de 1 a 2mM houve aumento da sobrevivência e proliferação celular, enquanto a 5mM resultou numa diminuição dramática da sobrevivência e proliferação celular. Este estudo demonstrou que a nicotina pode influenciar o metabolismo e a formação óssea e explica que o fumo pode ser um factor de risco importante para doença periodontal, tais como a perda de osso alveolar.

Pereira *et al.* (2005) realizaram um trabalho no qual caracterizaram o efeito da nicotina na morfologia e proliferação de células de osso alveolar humano numa gama de concentrações representativa dos níveis salivares. As culturas celulares (1ª subcultura) foram mantidas por 14 dias e o efeito da nicotina - 0,1 a 1 mg/ml – foi avaliado em três situações representativas do comportamento de proliferação/diferenciação celular – a adesão celular, a fase de crescimento exponencial e após a confluência. A nicotina provocou efeitos citotóxicos dependentes da dose ($\geq 0,2$ mg/ml) que incluíram

vacuolização citoplasmática, aumento do tamanho celular, perda de definição dos limites celulares, diminuição do número de células aderentes e destruição celular na presença das concentrações mais elevadas (0,5 e 1 mg/ml). A citotoxicidade da nicotina foi elevada durante as fases de adesão e crescimento celular e mínima em culturas confluentes. Os resultados sugeriram que a toxicidade directa da nicotina sobre as células osteoblásticas pode contribuir para os efeitos nefastos do tabagismo no tecido ósseo e que a susceptibilidade a estes efeitos depende da fase de diferenciação celular.

Já num estudo, Pereira *et al*, (2006), tiveram como objectivo caracterizar o efeito da nicotina (0,05 a 1mg/ml) na proliferação e diferenciação osteoblástica de células de osso alveolar humano, numa gama de concentrações representativa dos níveis salivares determinados nos consumidores de tabaco. As culturas celulares (primeira subcultura) foram mantidas por um período de 35 dias, tendo a nicotina sido adicionada após o processo de adesão celular (culturas de 24 h). A nicotina provocou efeitos dependentes da dose. Na presença de concentrações inferiores a 0,3 mg/ml, observou-se um efeito de estimulação na proliferação celular, actividade da fosfatase alcalina e formação de uma matriz mineralizada. A exposição a concentrações superiores resultou num efeito negativo nestes parâmetros celulares. Os resultados sugerem que os efeitos da nicotina na proliferação e diferenciação osteoblástica de células de osso alveolar humano podem modular o metabolismo ósseo por um efeito directo e, consequentemente influenciar os processos de cicatrização óssea alveolar.

Pereira *et al*. (2007), no seguimento de seus estudos, caracterizaram o comportamento de células osteoblásticas provenientes da medula óssea humana na presença de concentrações de nicotina representativas dos níveis sanguíneos e salivares presentes nos indivíduos com hábitos de fumar. As culturas celulares foram mantidas durante 28 dias em condições experimentais que favoreciam a diferenciação do fenótipo osteoblástico e cultivadas na ausência (situação controlo) e na presença de nicotina (10 ng/ml - 1 mg/ml). A exposição a 10 ng/ml (concentração representativa dos níveis plasmáticos) não afectou significativamente a proliferação e actividade funcional. A presença de concentrações superiores (0,01 - 1 mg/ml, representativas dos níveis salivares) influenciou o comportamento celular, de modo dependente da dose. As culturas expostas a 0,01- 0,2 mg/ml apresentaram estimulação da proliferação celular e da actividade de fosfatase alcalina, associada a uma antecipação do processo de

mineralização da matriz extracelular. A exposição a 0,3 mg/ml causou um efeito inibitório inicial, seguido de recuperação dos parâmetros de crescimento e função. Na presença de concentrações superiores, observaram-se efeitos negativos no comportamento celular durante todo o período de incubação; as culturas apresentaram uma diminuição do número de células aderentes, níveis de fosfatase alcalina baixos e extensa vacuolização citoplasmática. Os resultados sugerem a possibilidade de modulação local da actividade osteoblástica pela nicotina, a nível da cavidade oral.

Pereira *et al.* (2008), analisaram o comportamento das células osteoblásticas da medula óssea humana cultivadas na superfície de implantes de titânio plasma spray na presença de níveis plasmáticos e salivares de nicotina presentes em fumantes. As células da medula óssea humana (primeira subcultura) foram semeadas em implantes de titânio e cultivadas durante 35 dias em um meio mínimo essencial, suplementado com 10% de soro bovino fetal, 50 mg / ml de ácido ascórbico, 10 mM b-glicerofosfato e 10 nM Dexametasona. Os implantes semeados foram expostos à nicotina, 10-1 mg / ml, a partir de 1 dia a 35, e caracterizado pela morfologia celular, a viabilidade / proliferação, actividade da fosfatase alcalina (ALP) e mineralização da matriz. Os níveis baixos de nicotina, 10 e 50 ng / ml, representante das concentrações relatadas do plasma em fumadores, não causaram efeitos significativos no comportamento das células, embora uma pequena indução no crescimento celular e actividade funcional pareceu ocorrer. Níveis mais altos de nicotina, 0,01-1 mg / ml, dentro daqueles atingidos na saliva através do uso do tabaco, causaram evidentes efeitos dose-dependentes no comportamento das células osteoblásticas, ou seja, um efeito estimulador no crescimento das células, da actividade da fosfatase alcalina e da mineralização da matriz, em concentrações de até 0,2 mg / ml, e um efeito prejudicial em níveis mais altos. Considerando o alto potencial de difusão da nicotina nos tecidos, os resultados sugerem a possibilidade de uma modulação directa da actividade dos osteoblastos como um factor que contribui para o efeito global da nicotina no microambiente do osso em torno dos implantes dentários.

Pereira *et al.* (2008) também estudaram os efeitos da nicotina na mineralização da matriz da medula óssea humana e cultura de células SAOS-2 na superfície do plasma pulverizado dos implantes de titânio. No trabalho enfatizaram que o tabagismo tem estabelecido um impacto negativo no desfecho clínico de implantes dentários. Nesse

sentido, este trabalho analisou a resposta das células osteoblásticas humanas na presença da nicotina na superfície dos implantes de titânio comerciais. As células SAOS 2 da medula óssea humana (HBM), semeadas nas superfícies do titânio, quando expostas continuamente à nicotina (0,0001 a 05mgML⁻¹) em condições experimentais, favorecem a diferenciação osteoblástica, resultando em uma proliferação celular aumentada, maior actividade da fosfatase alcalina (ALP), e início da mineralização da matriz, em níveis de até 0,2 mg mL⁻¹, iniciando um efeito inibitório no crescimento celular e actividade funcional, seguido por uma recuperação na presença de 0,3 mg mL⁻¹ e efeitos deletérios em níveis mais elevados. Já a exposição à nicotina não desenvolveu a proliferação celular de células SAOS 2 em níveis de até 0,2 mg mL⁻¹, causando apenas um pequeno efeito positivo na actividade de ALP, na presença de 0,05 e 0,1 mg mL⁻¹. No entanto, a mineralização da matriz por células SAOS 2 também ocorreu mais cedo nas culturas expostas a níveis de nicotina até 0,1 mg mL⁻¹. Observou-se que altas concentrações de nicotina em dependentes do tabaco causam efeitos inibitórios no organismo humano. Nesse sentido, concluiu-se, o elevado potencial de difusão da nicotina, e os resultados sugeriram a modulação dos eventos de formação óssea na superfície do implante dentário.

Balatsouka *et al.* (2005) estudaram o impacto da nicotina na osteointegração por meio de estudo experimental no fêmur e na tíbia de coelhos, cujo objectivo de estudo foi analisar o efeito de uma dose reforçada sistemática de nicotina na osseointegração de implantes de titânio em coelhos. Dezesesseis fêmeas receberam uma dose de nicotina (n = 8) ou placebo (n = 8), administrada por via subcutânea através de minibombas osmóticas por 2 meses. Houve avaliação biomecânica por teste de análise de frequência de ressonância (RFA) sobre os implantes antes do sacrifício e após a inserção, houve ensaio de remoção de torque (RMT) sobre os implantes da tíbia antes do sacrifício. Todos os implantes colocados no fêmur foram processados para secções de descalcificação. A porcentagem de contacto osso-implante e área óssea dentro dos implantes foram medidas. Não houve diferença significativa na RMT e valores de RFA foram encontrados entre o grupo teste e o grupo controle. Medidas histomorfométricas do contacto osso-implante e da peri-implante não apresentou diferenças significativas entre o grupo teste e o grupo controle após 2 ou 4 semanas. A exposição dos implantes à nicotina durante um curto período de tempo, mesmo que em doses elevadas não exerceu impacto significativo sobre a osseointegração de implantes em coelhos.

César-Neto *et al.* (2003) desenvolveram um estudo comparativo sobre o efeito da administração de nicotina e fumo do cigarro sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. No trabalho relataram que uma série de estudos isolados centrou-se sobre a influência do tabagismo no osso ao redor dos implantes de titânio. O estudo propôs-se em investigar o impacto da administração da nicotina e inalação do fumo do cigarro sobre a cicatrização ao redor dos implantes. Quarenta e cinco ratos Wistar foram usados. Os animais foram distribuídos aleatoriamente para um dos seguintes grupos: Grupo 1: controle; Grupo 2: inalação de fumo de cigarro intermitente; e Grupo 3 de administração: subcutânea de nicotina (3mg/kg) duas vezes ao dia. Após 60 dias, os animais foram sacrificados. O grau de contacto osso-implante e da área óssea, dentro dos limites das roscas do implante foi medido no osso (zona A) e cortical esponjoso (zona B). Verificou-se que na zona A, a fumaça de cigarro apresentou influência significativa. Em contrapartida, a administração de nicotina não influenciou o parâmetro. Na zona B a inalação de fumaça de cigarro também resultou em diminuição percentual no contacto osso-implante em comparação ao grupo controle. Além disso, a área do osso foi significativamente reduzida nos grupos 2 e 3 quando comparado ao grupo controle. Concluíram que o impacto negativo do tabagismo sobre os resultados do implante pode estar relacionado a mais de uma molécula presente na nicotina do fumo de cigarro e parecem contribuir, em parte, especialmente, no osso esponjoso.

Saldanha *et al.* (2006) investigaram se o tabagismo afectaria a remodelação do rebordo alveolar após a extracção de dentes. Vinte e um indivíduos (11 não-fumadores, 10 fumadores) foram seleccionados requerendo uma extracção de molar na mandíbula superior. As radiografias foram realizadas sete e 180 dias após a cirurgia, e os seguintes parâmetros obtidos: altura do processo alveolar (HA), largura do processo alveolar (AW), densidade óssea na tomada radiográfica após exodontias (BDS), e no osso preexistente apicalmente (BDPB). Seis meses após a cirurgia, a análise intragrupo mostrou que ambos os grupos apresentaram uma significativa redução em AH, enquanto fumadores apenas tiveram uma redução significativa na AW, BDS, e BDPB (P0,05). Além disso, a análise intergrupo demonstrou que os fumadores apresentavam BDS inferiores (91,45 pixels 26,62 e 59,53 pixels 19,99, para os não-fumadores e fumadores, respectivamente; P 0,006), e continuou a apresentar BDPB menor (129,34 pixels 42,10 e 89,29 pixels 29,96, para os não-fumadores e fumadores, respectivamente; P 0,023). Além disso, os fumadores apresentaram uma tendência de menor AH e AW

que os não fumadores, mas este não foi estatisticamente significativa. Dentro dos limites do presente estudo, o fumo pode afectar o processo de remodelagem do osso após a extracção do dente, levando a uma significativa redução dimensional do rebordo alveolar residual e adiar a cura da ferida após exodontias.

4- Associação do tabagismo como Factor de risco nas reabilitações com implantes dentários

Diferentes tipos de sistemas de implantes têm sido utilizados para substituir dentes ausentes, incluindo implantes subperiosteais, implantes endósseos com encapsulação fibrosa e implantes com contacto directo ao osso (osteointegrados) (Lindhe *et al.*, 2008).

Uma definição de osteointegração (termo originalmente proposto por Branemark em 1969) foi estabelecida por Albrektsson em 1981 e seria uma “conexão directa entre osso vivo e a superfície de um implante submetido à carga funcional”. Dessa forma, para adquirir as condições favoráveis para osseointegração, o implante deve apresentar boa estabilidade inicial após a instalação no sítio receptor. Essa estabilidade inicial (primária) é o resultado da relação de contacto ou fricção que é estabelecida, após a inserção do implante, entre osso mineralizado (frequentemente osso cortical) no sítio receptor e o dispositivo metálico (Lindhe *et al.*, 2008).

Bezerra (*cit. in* Fadanelli *et al.* (2005) p. 170) relata que apesar de terem sido alcançadas altas taxas de sucesso na reabilitação com implantes orais, ainda há falhas que podem representar aumento do tempo terapêutico, gerar custos adicionais e causar desconforto para o paciente e constrangimento para o profissional.

O sucesso dos implantes dentários é comumente reportado como porcentagens de sucesso (o implante está funcional e presente na boca após determinado período). Estudos longitudinais reportam níveis de sucesso em torno de 90-95% por um período de 5-10 anos. No entanto, complicações ocorrem; nos estudos mais recentes, falhas de implantes foram reportadas como ocorrendo em 1-7% dos implantes, e falhas mais tardias com seguimento de 5-14 anos podem ocorrer em 2-13% dos implantes (Roos-Jansaker *et al.*, 2006 *cit. in* Lindhe *et al.*, 2008).

A avaliação de risco é o levantamento intencional e cuidadoso de todas as circunstâncias que podem afectar o resultado de uma intervenção terapêutica. No caso de implantes dentários, essa avaliação destina-se a identificar as variáveis que aumentam o risco de complicações e levam a perda de implantes (Lindhe *et al.*, 2008).

Diz *et al.* (2013) expõem que existem muito poucas contra-indicações médicas absolutas para o tratamento com implantes dentários, embora um certo número de condições possa aumentar o risco de falência ou complicações no tratamento. São sugeridas contra-indicações absolutas que incluem: infarto agudo recente do miocárdio, acidente vascular cerebral, transplante ou cirurgia de prótese valvular, imunossupressão profunda, problemas graves de coagulação, tratamento actual de cancro, abuso de drogas, doença psiquiátrica, bem como uso por via intravenosa de bifosfonatos. No entanto, pouca ou nenhuma evidência há para apoiar a maioria dessas alegações. Ainda relatam que na literatura têm sido recomendado como contra-indicações relativas para a reabilitação com implantes dentários: crianças e adolescentes, idade avançada, osteoporose, diabetes mellitus, tabagismo, genótipo positivo da interleucina-1, vírus da imunodeficiência humana, doenças cardiovasculares, hipotireoidismo e doença de Crohn.

Moy *et al.* (2005) analisaram as taxas de falhas de implantes em estudo retrospectivo de 1982 a 2003 para determinar os factores de risco associados a essa modalidade de tratamento. Verificaram que determinadas condições médicas como a asma, hipertensão e uso crónico de esteróides não constituíam risco ao tratamento com implantes. Observaram ainda que os riscos são maiores em pacientes fumadores, diabéticos, com histórico de irradiação na região de cabeça e pescoço e nos casos de reposição hormonal em período pós-menopausa. Concluíram que mesmo havendo essa alta taxa de falhas em alguns pacientes, de forma geral os índices de perdas de implantes são baixos (8,2% na maxila e 4,9% na mandíbula), e em adição, não identificaram qualquer factor de risco médico que possa contra-indicar de forma absoluta o tratamento com implantes.

Na avaliação de risco de fracassos de implantes, estes podem ser classificados, de forma geral, como locais, sistêmicos ou comportamentais. Um ou dois factores de

riscos isolados raramente são suficientes para causar o fracasso do implante (Lindhe *et al.*, 2008).

A maioria dos factores de risco sistêmicos de complicações com implantes são os que aumentam a susceptibilidade do paciente a infecções ou que interferem com o processo de cicatrização. Factores de risco particularmente importantes que suprimem ou alteram a função dos neutrófilos são o tabagismo, o controle metabólico do diabetes mellitus e certas desordens hematológicas (Lindhe *et al.*, 2008).

Complementando o exposto acima Rochietta & Nisand (2012) relataram que os factores de risco mais conhecidos e frequentemente associados ao resultado da perda do implante dentário são as doenças/exposições: diabetes mellitus, periodontite e o tabagismo.

Dentre os muitos factores de riscos sistêmicos ou comportamentais identificam o tabagismo como um factor de risco estatisticamente significativo de fracasso de implantes (Sham *et al.*, 2003).

Actualmente, o tabagismo é comumente aceito como um importante factor de risco modificador de desenvolvimento e progressão de periodontites. As razões pelas quais os fumadores são mais susceptíveis a periodontites e periimplantites são complexas, mas frequentemente envolvem a depressão da resposta imune inata e adaptativa e a interferência com a cicatrização da ferida (Gruica *et al.*, 2004).

Chamorro *et al.* (2008) referem que diferentes autores demonstram um percentual significamente maior de fracasso de implantes ocorridos em fumadores quando comparado com não fumadores, sendo o risco maior de desenvolver uma periimplantite nos fumadores. O tabaco está associado com níveis significamente maiores de perda óssea marginal e inflamação dos tecidos moles.

Mombelli *et al.* (2012) abordam que a associação do tabagismo e história de doença periodontal leva a uma maior prevalência de periimplantite.

Evidências mais fracas existem para mostrar uma maior incidência de doença periimplantar em pacientes com história de periodontite com perda de dentes. Falta de provas impede orientações definitivas para pacientes com doenças auto-imunes, onde a opinião de especialistas recomenda cautela. Pacientes com osteoporose mostram taxas aceitáveis de sobrevivência dos implantes dentários, no entanto em pacientes com história de osteoporose, tratados com bifosfonatos orais, é preciso informar do possível risco de perda do implante dentário. Deste modo, novas evidências sugerem que há uma correlação entre características genéticas e rompimento de osteointegração (Diz *et al.*, 2013).

Resultados limitados e conflitantes tentam associar traços genéticos e superfície do implante com o desenvolvimento da doença periimplantar (Lindhe & Meyle, 2008).

Algrafee *et al.* (2012) relatam que um aumento da prevalência da doença periimplantar sob a forma de supuração, periimplantite, e perda de osso tem sido relatado em fumadores.

Sham *et al.* (2003) relataram que a doença periodontal, as falhas dos implantes endósseos e o desenvolvimento do cancro bucal são entidades intimamente relacionadas com o uso do tabaco. Em adição, relacionaram a periimplantite com o uso corrente do tabaco, promovendo inflamação tecidual, a formação de bolsas profundas e aumento da reabsorção óssea ao redor dos implantes. Discorreram ainda que os protocolos de abandono do cigarro podem contribuir consideravelmente para as taxas de sucesso da osteointegração.

Todavia, deve-se enfatizar que o tabagismo não é uma contra-indicação absoluta para a instalação de implantes (Lindhe *et al.*, 2008).

Segundo Palma-Carrió (2011) a falha biológica de implantes pode ser definida como a incapacidade do tecido em estabelecer ou manter a osteointegração. Estas falhas são classificadas em iniciais (incapacidade para estabelecer a osseointegração) e tardias (incapacidade de manter a osteointegração). No seu estudo examinou artigos publicados sobre os factores de risco associados com a falha precoce de implantes dentários. Realizou uma pesquisa no PubMed seleccionando artigos publicados entre Janeiro de

2000 e Dezembro de 2009, utilizando as palavras-chaves "implantes dentários" e "falha precoce ". A literatura pesquisada revelou um número maior de falhas iniciais do que tardias; contudo, muito poucos estudos especificaram os factores de risco associados com as falhas iniciais dos implantes. Tabagismo, localização posterior do implante, e quantidade e qualidade de osso eram os mais relacionados com a falha do implante.

Para Quirynen *et al.* (2002) o estado oral, a configuração da superfície do implante, em particular, tem um impacto sobre a patogenicidade da peri-flora do implante. No caso, da osteointegração estar em risco vai depender do mecanismo de defesa, da duração da infecção, do desenho do implante e da sua característica de superfície.

Bain *et al.* (2002) realizaram um estudo de meta-análise sobre o efeito do cigarro na ocorrência de falhas em implantes de superfície maquinada ou tratada (Osseotite). Após comparação dos dados, relataram uma taxa de sucesso absoluta de 92,8% para implantes maquinados em pacientes não fumadores e de 93,5% em pacientes fumadores. Já nos casos de implantes com superfície tratada a taxa de sucesso cumulativa foi de 98,4% aos não fumadores e de 98,7% aos fumadores. Concluíram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes fumadores e não fumadores, no entanto houve diferença clinicamente relevante entre os tipos de implantes, sugerindo melhor desempenho aos implantes com tratamento de superfície.

Chuang & Cai (2008) realizaram um estudo para prever a sobrevivência futura do implante usando informações sobre os factores de risco e sobre o estado de sobrevivência do implante existente num indivíduo. Considerando um coorte retrospectivo estudaram 677 indivíduos com 2349 implantes colocados. Propuseram para prever a sobrevivência probabilidades usando o modelo de Cox fragilidade de riscos proporcionais, com três importantes factores de risco: tabagismo, tempo de colocação, e estadiamento implante. Para um indivíduo não-fumador com 2 implantes colocados, um implante imediato de uma só fase, a probabilidade marginal de sobrevivência do implante aos 12 meses foi de 85,8% (95% CI: 77%, 91,7%), e a probabilidade conjunta prevista de sobreviver para 12 meses foi de 75,1% (IC 95%: 62,1%, 84,7%). Se um implante foi colocado antes e tinha sobrevivido por 12 meses,

então o segundo implante teve um 87,5% (IC 95%: 80,3%, 92,4%) chances de sobreviver 12 meses. Tais previsões condicionais e comuns podem ajudar na tomada de decisões clínicas.

Queiroz *et al.* (2009) crêem que o aumento na actividade de arginase pode levar à menor produção de óxido nítrico, aumentando, consequentemente, a susceptibilidade à infecção bacteriana. Considerando a hipótese que o tabagismo pode alterar a actividade de arginase e que o tabagismo é considerado factor de risco para a sobrevivência de implantes dentários, o presente estudo visou avaliar o efeito do tabagismo sobre a actividade de arginase salivar de pacientes com implantes dentários. O estudo incluiu a amostra de saliva de 41 indivíduos, sendo que dez eram não fumadores e sem implantes dentários (grupo A), dez indivíduos não-fumadores com implantes (grupo B), dez indivíduos fumadores com implantes (grupo C), e 11 indivíduos fumadores sem implantes dentários (grupo D). Os níveis de actividade de arginase salivar foram determinados pela medida de L-ornitina e expressa mIU/mg de proteína. Um aumento significativo na actividade da arginase salivar foi verificado nos grupos C e D comparado aos grupos A e B. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos C e D ($p = 0,32$). Dentro dos limites do presente estudo, os autores concluíram que a actividade arginase salivar é aumentada em indivíduos fumadores com implantes dentários, em contraste com indivíduos não-fumadores com implantes dentários, o que sugere um possível mecanismo pelo qual o fumo de cigarro pode levar à falha do implante. A análise da actividade de arginase salivar pode representar uma ferramenta importante para prevenir o insucesso do implante num futuro próximo.

Schwartz *et al.* (2002) enfatizaram vários factores que predispõem à perda dos implantes. Num grupo de 540 pacientes que tinham recebido 2194 implantes Bränemark, o uso do cigarro foi o mais importante factor de perda. No seu trabalho foi observado que na maxila houve 18% de perdas nos fumadores versus 7% em não fumadores. Na mandíbula a diferença foi de 5% versus 2%. Dessa forma, houve maior perda de implantes em pacientes fumadores e na maxila por existir osso de pior qualidade. Referiram ainda que a quantidade de consumo de cigarros tem sido sugerida como um factor que afecta o sucesso dos implantes e que fumadores compulsivos (> 14 cigarros dia) tinham maior perda de osso marginal ao redor do implante e elevadas

perdas de implantes. Entretanto, esses resultados não foram estatisticamente significantes.

Strietzel *et al.* (2011) desenvolveram um estudo para conhecer se fumar interfere no prognóstico do tratamento de implantes dentários, por meio de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise. Os resultados indicaram que de 139 publicações identificadas, foram acolhidas para a meta-análise e 35 acolhidas para incluir na revisão sistemática. O estudo de meta-análise revelou risco de fracasso significativamente reforçado para implantes entre fumadores, em comparação aos não-fumadores, sendo que para serem instalados os implantes nos fumadores foi necessário melhorias e adaptações nos procedimentos e critérios de acompanhamento. A revisão sistemática indicou riscos aumentados em se tratando de complicações biológicas entre fumadores. Porém, cinco estudos não revelaram significativo impacto do tabagismo sobre o prognóstico de implantes com partículas jacteadas, ácido anódico ou superfícies oxidadas. Os autores concluíram que o tabagismo é um factor de risco para a terapia de reposição dentária por meio de implantes necessitando procedimentos de acompanhamento criteriosos.

Liddelow & Klineberg (2011) numa pesquisa avaliaram de forma relevante a literatura para fornecer informação baseada em evidências sobre a colocação cirúrgica de implantes dentários com sucesso. O parâmetro primário do estudo foi a falha do implante. Quarenta e três estudos foram seleccionados com base em critérios de inclusão específicos. Existem muitos factores de risco que o médico é obrigado a conhecer e compreender para aconselhar os pacientes, e considerar no planeamento e na oferta de tratamento. Evidências consistentes existem para mostrar uma taxa de falha crescente em fumadores, história de radioterapia e qualidade e quantidade óssea local.

Montes *et al.* (2007) relataram que os implantes dentários hoje transformaram-se em alternativa estética e funcional para substituição de dentes ausentes. Apesar da alta taxa de sucesso demonstrada por estudos longitudinais falhas ainda ocorrem, mesmo em pacientes que apresentam adequadas condições clínicas. O objectivo de estudo foi identificar factores relacionados ou determinantes na perda de implantes dentários em pacientes da região latino americana, Curitiba, PR, Brasil. Efectuou-se uma análise retrospectiva de 3.578 prontuários de pacientes que tiveram implantes colocados

durante 1996-2006. Além de registros, radiografias panorâmicas e periapicais foram analisadas. Dos 3578 indivíduos tratados com implante, as falhas ocorreram em 126 (3,5%) pacientes (idade média de $52,2 \pm 10,6$ anos). A maioria das perdas de implantes (75%) não tem uma causa clínica aparente. As causas identificadas de condições iatrogênicas foram de 17,5% (técnica cirúrgica, a contaminação e/ou trauma oclusal), má qualidade óssea e em quantidade (3%), periimplantite (1%) e 3,5% de dados ausentes. Os resultados obtidos neste estudo indicam que factores do hospedeiro podem estar contribuindo para o fracasso dos implantes. Factores sistémicos directos e indirectos que influenciam a resposta do hospedeiro parecem ser de grande relevância na identificação dos grupos de risco para perda de implante.

Quirynem *et al.* (2002) referiram que o uso de implantes dentário na reabilitação parcial e total de pacientes desdentados é amplamente aceita e perdas podem ocorrer. A chance para implantes integrar, por exemplo, podem ser prejudicadas pela presença de bactérias e reacções inflamatórias. A longevidade dos implantes osteointegrados pode ser comprometida pela sobrecarga oclusal e/ou placa induzindo a periimplantite, dependendo da geometria do implante e o tipo de superfície. Relataram ainda que a intensificação de factores que aumentam a periodontite como o fumo e uma higiene bucal deficiente também aumentam o risco de periimplantite e perda.

Lambert *et al.* (2000) referiram que riscos à saúde associados ao uso de cigarros têm sido exaustivamente documentados e incluem aumento da incidência de doença periodontal, de osteíte e comprometimento da cicatrização das feridas produzidas pela hipoxia. Os autores sugeriram que o aumento das falhas nos implantes em fumadores são resultantes da cicatrização pobre ou falha na osteointegração. Referiram ainda que o efeito do cigarro pode ser diminuído pela cessação do fumo, uso de antibióticos e o uso de membranas de hidroxiapatita.

Kumar *et al.* (2002) referiram que a osteointegração possui uma probabilidade de ocorrer em 85% dos implantes colocados. Falhas podem ocorrer na osteointegração e têm sido atribuídas aos factores de risco que incluem osso pobre e uso do cigarro. Uma pobre qualidade de osso pode levar a uma inadequada estabilidade primária resultando em micro movimentos excessivos e perda do implante.

Reibel *et al.* (2003), descreveram, no artigo Tabaco e doenças bucais, um efeito negativo do tabagismo sobre a sobrevida de implantes dentários, e que falhas em implantes são mais comuns em maxila do que em mandíbula. Contrariamente ao que foi exposto acima, esse estudo relata que a falha da maioria dos implantes, não está ligada directamente ao tabagismo na cicatrização ou osteointegração, mas deve-se à exposição de tecidos periimplantares ao fumo do tabaco. A cessação do tabagismo que tem sido sugerida como protocolo para melhorar a taxa de sucesso dos implantes, é de 01 semana antes da cirurgia e 08 semanas após o procedimento.

Zaparoli *et al.* (2006) realizou uma revisão de literatura sobre a osseointegração periimplantar em pacientes fumadores, no qual foram apresentados dados da literatura publicados entre o período de 1991 e 2006. Além das diversas associações entre o fumo e o processo de osteointegração, foram também encontrados estudos que relacionavam a superfície do implante com a osteointegração em pacientes fumadores. Entre os autores investigados, a maioria concorda que o fumo representa um maior risco a taxas de insucesso na osteointegração de implantes de titânio, porém apenas de maneira conjunta a outros determinantes tais como pobre quantidade e qualidade óssea, doenças sistémicas, limitações anatómicas, grau de fixação inicial do implante, higiene bucal, oclusão, entre outros. Devido a isto, o fumo não pode ser considerado por si só responsável pela falha na osteointegração em pacientes fumadores.

Levin & Schwartz-Arad (2005) estudaram a perda óssea marginal em torno de implantes dentários únicos afectados por hábitos de tabagismo, actual e passado, com objectivo de comparar, a longo prazo, a perda óssea marginal do implante, sobrevivência e sucesso radiográfico, actual e passado, de implantes dentais de pacientes fumadores e não- fumadores. O estudo consistiu de 64 pacientes com idade variando de 18,78 (média de 45 anos), com um tempo médio de seguimento foi de 6,14 anos (variação, 5-14). A taxa de sucesso foi 93,75%; 4 implantes falharam. As taxas de sobrevivência não foram relacionadas ao hábito de fumar. A média de perda óssea marginal medida para todos os implantes foi 0,145mm durante o primeiro ano, 0,07mm por ano, durante os anos 1 ao 5 e 0,026 mm por ano a partir do sexto ano até o final do acompanhamento. Os fumadores actuais demonstraram maior perda óssea marginal durante todos os intervalos de tempo, se comparado aos ex-fumadores e ambos demonstraram maior perda óssea marginal durante todos os intervalos de tempo que os

não-fumadores. Os resultados reforçaram a relação entre fumo e perda óssea periimplante. Os ex-fumadores ainda demonstraram aumento de perda óssea marginal em comparação com os não-fumadores. Concluíram, finalmente, que não houve diferença na sobrevida do implante em relação ao hábito de fumar.

Schwartz-Arad *et al.* (2002), por meio de estudo retrospectivo considerou a quantidade de cigarros consumidos e dividiu os prontuários de pacientes em dois grupos, ou seja, em não-fumadores - fumadores leves - até dez cigarros ao dia; e fumadores severos – mais de dez cigarros. Consideraram como pequenas complicações a exposição espontânea do implante ou com maiores complicações a exposição que requeresse intervenção cirúrgica ou falha do implante. O total de falhas foi de 2% para não-fumadores e 4% o grupo de fumadores. Complicações maiores e menores foram encontradas em 31% no grupo não fumador e 46% em fumadores. Verificou-se incidência significativamente alta de complicações entre fumadores que receberam implantes de uma fase cirúrgica (63%), comparados aos que receberam implantes de duas fases cirúrgicas. Limitando ou reduzindo a quantidade de cigarros diminuíram-se as complicações dos implantes endósseos. Também foi encontrada uma relação positiva entre o número de anos há que o paciente fuma e a incidência de complicações. Relatam ainda que caso o paciente pare de fumar há uma melhora no aporte sanguíneo e nas condições gerais em poucas semanas, diminuindo o risco de complicações pós-cirúrgicas.

Wood *et al.* (2004) realizaram uma revisão da literatura na qual foram revistas publicações no idioma Inglês, entre 1969 e 2003, através da Medline e pesquisas de mão. A avaliação incluiu factores do hospedeiro tais como sexo, idade, várias condições médicas, sistémicas e os hábitos do paciente, a presença de factores locais do hospedeiro envolvendo a quantidade e qualidade do osso e tecido mole, de infecção presente ou passada, factores de concepção da prótese e oclusão, incluindo o número e arranjo dos implantes, tamanho e revestimentos de implantes, cantilevers e conexões com os dentes naturais, e métodos para melhorar os resultados do tratamento com implantes em cada categoria. A análise demonstrou que não há um factor sistémico, ou hábito que seja uma contra-indicação absoluta para a colocação de implantes osteointegrados no paciente adulto, apesar da cessação do tabagismo poder melhorar significativamente o resultado. O factor local mais importante para o tratamento do

paciente ser bem sucedido é a qualidade e quantidade de osso disponível no local do implante.

Hinode *et al.* (2006) estudaram a influência do tabagismo na falha dos implantes, com o objectivo de examinar a influência que o tabagismo exerce sobre o risco de falha nos implantes osteointegráveis. No trabalho, dentre um montante de 175 estudos seleccionados 19 foram identificados como adequados para inclusão na metanálise. Quando estudos de pacientes fumadores foram comparados com não-fumadores verificou-se que o índice de risco de falhas para implantes osteointegrados foi significativamente mais elevado. Sete estudos foram considerados adequados para examinar os locais que mais foram afectados pelos efeitos da nicotina, surgindo falhas intra-orais (arco maxilar versus arco mandibular) do implante. A razão de falha do implante mais frequente ocorreu no arco superior, sendo significativamente mais elevado, enquanto no arco mandibular não demonstrou aumento significativo de risco associado ao tabagismo. A meta-análise revelou significativa relação entre fumo e risco de falha em implantes osseointegráveis, particularmente, localizados no arco maxilar.

Sverzut *et al.* (2008) avaliou o uso do tabaco como factor de risco para a falha precoce do implante dentário. Um projecto de estudo retrospectivo foi usado, e uma amostra do estudo foi derivada entre os pacientes que tiveram um ou mais implantes inseridos entre Julho de 1996 e Julho de 2004. A variável principal preditora foi a frequência de uso do tabaco. O importante resultado variável foi a falha precoce do implante. Estatística descritiva apropriada, bivariada e multivariada foram calculadas. A amostra do estudo foi composta de 650 pacientes que tiveram 1.628 implantes foram inseridos e seleccionados para análise. As taxas iniciais de perda de implantes encontradas no grupo de fumadores e no grupo não-fumadores eram de 3,32% e 2,81%, respectivamente. Análises uni e bivariada não mostrou significância estatística para perdas de implantes precoces associados com a frequência de uso do tabaco. Os resultados deste estudo sugerem que o consumo de tabaco por si só não pode ser considerado como um factor de risco relacionado a falhas iniciais de implantes.

Baqain *et al.* (2012) realizaram um estudo prospectivo para estimar a incidência de perda precoce de implantes dentários e os factores de risco potenciais. As variáveis preditivas foram classificadas como sendo o paciente, o implante, a anatomia, ou

operação específica. O desfecho foi a falha prematura do implante. A significância das diferenças foi avaliada através de análises bivariadas, e então um modelo de regressão logística multivariada para identificar os preditores independentes para a perda precoce de implantes. Um total de 169 pacientes, 116 mulheres e 53 homens, idade média de 47 (variação 16-80) anos, tiveram 399 implantes inseridos. Quinze implantes foram perdidos em 14 pacientes (8%). Os resultados encontrados sugerem que a falta de gengiva queratinizada e a utilização de suturas de poliglactina pode ser forte pré-preditores da falha prematura dos implantes. Mais estudos são necessários para avaliar o efeito de aumentar a largura de gengiva inserida, e comparar com monofilamento trançado suturas. No entanto, relatam que o tabaco sozinho não pode ser considerado um factor de risco por falhas iniciais.

Levin *et al.* (2005) em um estudo com cinquenta e seis pacientes (17 homens e 39 mulheres) que receberam enxertos ósseos onlay (OBG), e 72 pacientes (26 homens e 46 mulheres) que realizaram operação de elevação de seio maxilar (SLO) em Israel durante 1995-2003. No grupo de OBG, 12 (18,8%) operações foram realizadas em fumadores. Trinta SLOs (38%) foram realizados em fumadores. A exposição principal foi o hábito de fumar no tempo de operação. Fumadores pesados foram identificados por fumar mais que 10 cigarros / dia ou que tenham sido fumadores mais que 10 anos. A definição de ex- fumadores foi para pacientes que pararam de fumar por pelo menos 6 meses antes das operações. Os autores concluíram que fumar aumenta o risco de complicações após OBG. No entanto, fumar não tem qualquer influência em complicações SLO. Relatam que está bem estabelecido que fumar tem efeitos negativos sobre a saúde periodontal e a cicatrização de feridas e que este estudo é um outro pedaço de informações que pode confirmar a influência do fumo na cicatrização de feridas (isto é, as complicações dos enxertos ósseos onlay).

Baig & Rajan (2007) realizaram um estudo cujo objectivo foi estabelecer a relação entre o tabagismo e procedimentos cirúrgicos relacionados aos implantes (ou seja, procedimentos como elevação do seio maxilar, enxertos ósseos e implantes dentários), incluindo a incidência de complicações relacionadas a esses procedimentos e para a sobrevivência a longo prazo e as taxas de sucesso dos implantes dentários, entre fumadores e não-fumadores com base relevantes na literatura. Foram revistos estudos clínicos publicados em Inglês entre 1990 e 2006. Os artigos foram localizados através

de Medline e, manualmente, através das referências da literatura revista por pares. Esta foi complementada com uma pesquisa de mão de periódicos odontológicos seleccionados e livros de texto. Como resultado foi visto que a maioria da literatura actual e passada inclui o tabagismo como um importante factor de risco que afecta a taxa de sucesso dos implantes dentários e apenas poucos estudos não estabelecem uma conexão.

Rodriguez-Argueta *et al.* (2011) realizaram um estudo para identificar o risco de complicações pós-operatórias em pacientes fumadores tratados com implantes dentários. Um estudo de coorte retrospectivo com pacientes tratados na Unidade de Implantologia, Universidade de Barcelona Faculdade de Odontologia, foi realizado. Todos os pacientes já haviam sido submetidos a tratamento protético e o tempo de seguimento mínimo após a cirurgia do implante foi de 6 meses. Um total de 295 pacientes preencheram os critérios de inclusão; 56,9% eram mulheres e 43,1% eram homens. Eles receberam um total de 1033 implantes. Havia 209 complicações (32 casos de perda do implante, 2 casos de infecção, 70 casos de periimplantite, e 105 casos de mucosite). O hábito de fumar foi associado com um aumento do risco de complicações. Os fumadores apresentaram um aumento do risco de complicações, incluindo infecções, perda do implante, mucosite, e periimplantite, em comparação com não-fumadores.

Susarla *et al.* (2008) num estudo de coorte retrospectivo, consistindo de uma amostra de indivíduos que tiveram um ou mais implantes dentários colocado ao longo de um período de 13 anos. Os indivíduos foram divididos em dois grupos com base no método de carga. O grupo de carga não imediata tinha implantes colocados durante o período de maio de 1992 a Julho de 2000, o grupo da carga imediata tinha implantes colocados de Setembro de 2001 a Julho de 2003. Os resultados do presente estudo sugeriram que os implantes de carga imediata são mais propensos a falhar em 1 ano quando comparados com implantes de carga não-imediata, e que o uso actual de tabaco associado aos implantes maxilares e implantes curtos estão mais propensos ao fracasso.

Mardinger *et al.* (2012) realizaram um estudo cujo objectivo foi avaliar a taxa de sobrevivência de implantes dentários que foram realizados em locais onde os implantes que falharam foram previamente removidos e avaliaram os factores que afectaram o resultado. Um total de 144 pacientes (60 homens e 84 mulheres), foram acompanhados

entre 1994 e 2009. A idade dos pacientes variou de 31 a 73 anos (média 56,59 anos). Os pacientes foram acompanhados por 12-180 meses (média de 481,27 meses). Os critérios de inclusão foram os seguintes: o implante falhado foi removido e substituído, o novo implante inserido foi colocado no mesmo local do implante falhado, a idade do paciente foi maior ou igual a 20 anos, no momento da primeira inserção do implante e ambos os implantes, original e reimplantado, foram inseridos pelo mesmo operador. Os critérios de exclusão foram uma condição sistêmica susceptível de estar associada com o metabolismo ósseo, falha não biológica do implante (fractura do implante) e dados incompletos. Dentre os dados colectados estava presente o hábito de fumar e todos os fumadores continuaram fumando durante todo o período de observação. Trinta e quatro pacientes (23,6%) fumavam 10 cigarros por dia. Os outros 110 pacientes eram não-fumadores. Nenhuma correlação foi encontrada entre taxas de insucesso e tabagismo. Dentro dos limites do presente estudo, concluiu-se que uma falha anterior do implante não deve desencorajar praticantes para uma segunda tentativa ou mesmo uma terceira.

5- Inter-relação do Tabagismo e Susceptibilidade genética na terapêutica com implantes dentais

Apesar de diversos factores poderem estar associados com a falha na osseointegração, a literatura demonstra que um número significativo de perdas ocorre sem causas clinicamente reconhecidas (Deas *et al.*, 2002), sugerindo uma incapacidade de cicatrização do hospedeiro.

Segundo Casado *et al.* (2011) estudos têm demonstrado que a presença de periodontopatógenos não é suficiente para provocar a destruição tecidual periimplantar, reforçando o fato de que outros factores, sistêmicos e/ou genéticos, relacionados ao paciente, estão envolvidos na sobrevida ou na falha dos implantes dentários.

A resposta imune é determinada pela interacção entre moléculas (citocinas) e células (monócitos, linfócitos). Alterações nos níveis dessas moléculas podem interferir nessa resposta, oferecendo maior protecção ou susceptibilidade a diversas doenças inflamatórias e infecciosas. Alterações genéticas podem estar associadas a um grau de maior ou menor produção dessas moléculas, ou ainda interferir na fisiologia. Algumas alterações genéticas podem ser suficientemente importantes para ocasionar doenças,

enquanto outras podem ser silenciosas ou gerar mudanças sutis ou subclínicas (Lindhe & Meyle, 2008).

Feloutzis *et al.* (2003) relatam que o polimorfismo para genes de determinadas citocinas quimiocinas vêm sendo estudado ao longo dos anos em implantodontia como uma forma de entender porque alguns indivíduos, que não apresentam os factores de risco até o momento estabelecidos, tendo boa qualidade e quantidade óssea, sem doença sistêmica, uso de medicamentos e submetidos a um planejamento cirúrgico-protético adequado, perdem implantes sem justificativas claras.

Essas observações, juntamente com a tendência de agregação de casos de perda em certos indivíduos, apontam para questões interessantes relacionadas com a susceptibilidade do hospedeiro à falha de implantes dentários. Evidências de influência genética a falhas de implantes dentais vêm sendo demonstradas. Polimorfismos genéticos são classicamente considerados como factores de risco a diversas patologias, e mais recentemente, à perda de implantes dentários (Gonçalves *et al.*, 2011).

Polimorfismos são pequenas variações nos componentes das bases do DNA. Ocorrem com uma frequência de aproximadamente 1 a 2% na população geral. Essas pequenas variações nos genes são biologicamente normais e não causam doenças. Entretanto, o polimorfismo genético pode afectar de maneira sutil o modo como diferentes pessoas respondem a desafios ambientais. No contexto da avaliação de risco de fracasso de implantes, eles afectam o modo como as pessoas respondem a um desafio microbiano e a eficiência de cicatrização de seus ferimentos (Lindhe *et al.*, 2008).

A presença de polimorfismos num determinado gene pode ou não acarretar alterações funcionais. Polimorfismos funcionais em genes de citocinas, que podem confirmar diferenças interindividuais na síntese e secreção destas proteínas, estão associados a doenças que têm uma patogénese inflamatória, como a periodontite (Cullinan *et al.*, 2001; Scarel-Caminaga *et al.*, 2004 *cit. in* Lindhe *et al.*, 2008).

Nesse contexto, mediadores pró-inflamatórios desempenham um papel crucial. Polimorfismos nos genes que codificam as citocinas inflamatórias podem alterar sua

taxa de expressão, potencializando sua acção (Montes, 2007), podendo ser um factor de risco a falhas ao redor dos implantes (Gruica *et al.*, 2004).

Segundo Montes (2007) o aumento das citocinas inflamatórias pode indicar susceptibilidade às perdas e falhas nos implantes dentários. Marcadores genéticos permitem detectar indivíduos que produzem mais citocinas inflamatórias frente a estímulos mecânicos e infecciosos. Esses marcadores podem permitir ao profissional a adequada selecção de pacientes, melhor planeamento do caso, estabelecimento de prognóstico seguro e instauração de terapêutica individualizada. Dessa forma, pode-se proporcionar o aumento do índice de sucesso dos implantes, tornando essa alternativa de tratamento cada vez mais previsível.

Essas observações levaram a questionar se existe um denominador comum para a susceptibilidade genética e polimorfismos genéticos envolvidos em complicações com implantes; porém vários trabalhos científicos aparecem na literatura investigando esse aspecto.

Gene	Proteína Codificada
CTR	Receptor de calcitonina
BMP4	Proteína morfogenética de osso
IL 1A	Interleucina -1 α
IL 1B	Interleucina- 1 β
IL 1RN	Receptor antagonista de interleucina-1
IL2	Interleucina-2
IL6	Interleucina-6
MMP1	Metaloproteinase da matriz-1
MMP9	Metaloproteinase da matriz-9
TGFB1	Factor transformador de crescimento- β
TNFA	Factor de necrose tumoral α

Tabela 2. Resumo dos genes candidatos e suas proteínas correspondentes, cujos polimorfismos foram investigados como marcadores para perda precoce ou tardia e/ou periimplantites (Lindhe *et al.*, 2008).

O polimorfismo no grupamento genético da interleucina-1 (IL-1) no cromossomo 2q 13 foi associado a reacção inflamatória hipersensível a um desafio microbiano. Vários pesquisadores têm tentado determinar se essa composição do genótipo IL-1 pode funcionar como um factor de risco para as complicações associadas com implantes, como a perda óssea ou o seu eventual fracasso (Lindhe *et al.*, 2008).

Jacob-Gresser *et al.* (2012) num estudo retrospectivo avaliaram marcadores diagnósticos para prever a falha do implante de titânio. Incluíram neste estudo 109 indivíduos caucasianos com idades entre 14-79 anos (51,6 anos em média) que haviam recebido dois componentes do sistema de implantes de titânio de diversas marcas comerciais, entre os anos de 1981 e 2008 que apresentavam o genótipo IL1A/IL1B/IL1RN/TNFA e, in vitro, IL-1 β /TNF- α , foi utilizado durante o tratamento para ensaios da imunoabsorção enzimática dos linfócitos. Qualquer doença periodontal foi tratada adequadamente antes da inserção dos implantes. Informações sobre as condições médicas gerais, bruxismo, implantes, higiene e tabagismo oral foram registradas. Baseado no conceito de que falha do implante é um procedimento de natureza multifactorial diferencialmente influenciada por uma variedade de condições, este estudo corrobora a importância da resposta imune do hospedeiro para resultados do implante dentário. Em particular, os dados mostram que os marcadores de laboratório relacionados com a IL-1 e o TNF- α estão significativamente associados com o resultado do implante de titânio.

Lachmann *et al.* (2007) tentaram correlacionar o volume do fluido crevicular periimplantar com biomarcadores da resposta imune no sangue e polimorfismo genético em torno de 29 implantes (18 saudáveis e 11 com periimplantite). Nos pacientes com saúde periimplantar e genótipo positivo para IL-1 β (+3954), mostraram volume elevado de fluido crevicular, mas baixas concentrações do mediador. O polimorfismo da IL-1 β investigado exerceu pouca influência sobre a resposta imune periimplantar, e esta influência, pareceu ter impacto limitado em locais com lesões periimplantares estabelecidas.

Pigossi *et al.* (2012) no seu estudo de associação genética entre o gene da Interleucina 10 e à perda do implante dentário demonstraram nenhuma associação de

polimorfismos do gene IL10 tanto, haplótipos e outras variáveis com susceptibilidade para falha do implante dentário na população estudada.

Gruica *et al.* (2004) verificaram que a presença da composição do genótipo IL-1 não estava associada com um risco aumentado de perda óssea ou outros problemas relacionados com implantes. Porém, em algumas populações, parece haver efeito sinérgico entre o genótipo IL-1 positivo e o tabagismo, o que predispõe os implantes dentários a um maior risco de desenvolvimento de perda óssea perimplantar.

Segundo Jansson *et al.* (2005) a associação do fumo com o genótipo positivo pode estar relacionada à susceptibilidade à perda de implantes dentais osteointegráveis.

Jansson *et al.* (2005) num estudo retrospectivo descreveram a taxa fracasso absoluto de implantes (Nobel Biocare AB) instalados, consecutivamente, ao longo de um período de 10 anos em pacientes desdentados parciais tratados de doença periodontal prévia ao tratamento de implante em manutenção profissional regular, as taxas de polimorfismo da interleucina-1 (IL-1) em doentes que sofreram pelo menos uma falha do implante durante o primeiro ano de função, e, a prevalência de patógenos em sítios dentais e periimplantar com e sem sinais de inflamação. De 766 pacientes, 81 tiveram pelo menos uma falha do implante, 22 pacientes foram examinados clinicamente e foram testados geneticamente para o genótipo da IL-1. A presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas Gingivalis* e *Prevotella nigrescens* foram analisadas. A taxa de sobrevivência absoluta de implantes para toda a população foi de 95,32%, 10,57% dos pacientes tiveram uma perda do implante. A Perda do implante examinada no grupo (n=22) foi de 30,1%, 45% dos 22 pacientes eram fumadores e 27% dos 22 pacientes eram genótipo positivo para a IL-1. Pacientes positivos para o genótipo da IL-1 não eram mais propensos a perda do implante, no entanto, um efeito sinérgico significativo com o fumo foi demonstrado. Entre os pacientes que tiveram o genótipo positivo da IL-1 e aqueles que tiveram o genótipo negativo da IL-1, as diferenças em relação ao sangramento na sondagem ou de patógenos periodontais não atingiu significância estatística. Em conclusão, os autores acharam que a taxa geral de insucesso do implante numa população tratada e em manutenção no tratamento da doença periodontal é semelhante a de indivíduos saudáveis. Um efeito sinérgico é encontrado entre fumadores com um genótipo positivo

de IL-1 e, significativamente resulta em uma maior perda do implante e que mais pesquisas com um grupo maior de pacientes devem se concentrar numa análise multifactorial para avaliação adequada de risco.

Feloutzis *et al.* (2003) investigaram a relação entre polimorfismo no gene da IL-1 (IL 1a +4845 e IL-1b +3954) e perda óssea periimplantar em implantes não submergidos em fumadores e não-fumadores. Os autores observaram diferença significativa na perda óssea absoluta e perda óssea anual, entre fumadores e não-fumadores, para o grupo com genótipo positivo, o que não foi observado no grupo com genótipo negativo. Os autores concluíram que o aumento da perda óssea ocorre na combinação genótipo positivo e tabagismo, sugerindo uma interacção biológica entre dois factores de risco, assim como ocorre na periodontite (Polk *et al.*, 2012). Em geral, o estado do genótipo por si só não parece influenciar no risco de desenvolver perda óssea periimplantar, mas para fumadores, com genótipo positivo, este risco é aumentado.

Em contradição ao exposto pelo estudo citado acima, Lin *et al.* (2007) realizaram um estudo que foi desenhado com o objectivo de investigar se o polimorfismo do gene interleucina-1 está associado com a perda marginal do osso ao redor dos implantes antes da fase II. Informações sobre idade, sexo, nacionalidade, qualidade óssea, tipo de implantes (Frialit-2), atuais desordens sistêmicas, histórias médicas e dentárias, grau de tabagismo, menopausa foram registrados. Cento e quarenta e três implantes foram colocados em 59 pacientes. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo de teste: com uma ou mais perda de osso marginal superior a 0,5 mm, e o grupo de controlo: com reabsorção óssea marginal inferior a 0,5 mm. O polimorfismo dos genes IL-1 α e IL-1 β (IL-1A -889, IL-1B -511, e IL-1B +3954) foram detectados por polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição usando a associação dos NcoI, avaI e TaqI após as reacções em cadeia da polimerase. Neste estudo, o polimorfismo do gene IL-1B -511 foi identificado como um possível factor de risco para o início da perda óssea marginal e a distribuição das características dos pacientes, tais como idade, sexo, tabagismo, menopausa e qualidade do osso não tiveram nenhuma diferença estatística entre os dois grupos. Portanto, é concebível que a perda inicial de osso marginal não tenha uma relação significativa com o tabagismo.

Polk *et al.* (2012) expõe que o conhecimento do genótipo pode refinar o prognóstico de risco relativamente ao que pode ser determinado pelo conhecimento do tabagismo isolado.

Os estudos de Feloutzis *et al.* (2003); Gruica *et al.* (2004); Jansson *et al.* (2005); Lin *et al.* (2007); Montes *et al.* (2009) mostram correlação entre as alterações genéticas e a perda óssea periimplantar, estes estudos analisaram diferentes quimiocinas e regiões polimórficas, populações com etnias variadas, número de pacientes, muitas vezes limitados, caracterização clínica sem padrões estabelecidos, inclusive não diferenciando, na maioria, mucosite peri-implantar da periimplantite, e não tendo acompanhamento a longo prazo que caracterize a sobrevida dos implantes após avaliação inicial. No entanto, estes estudos ao explorarem o padrão genético individual mostraram uma caminhada promissora no futuro da reabilitação com implantes dentários no sentido de evitar falhas e riscos no planeamento da terapêutica.

Em seguimento à associação da genética com os implantes dentários Lindhe *et al.* (2008) refere que as Metaloproteinases de matrizes (MMP) são uma família de pelo menos 15 endopeptidases dependentes de zinco que funcionam extracelularmente. Elas são importantes na remodelação tanto normal quanto patológica dos tecidos e diferem em algumas especificidades de seus substratos. Por exemplo, a MMP-1 é uma collagenase intersticial capaz de quebrar colágeno dos tipos I, II, III, VII e X.

Santos *et al.* (2004) num estudo piloto de 46 pacientes, constataram a associação de um polimorfismo na região promotora do gene de MMP-1 com o fracasso precoce de implante.

Leite *et al.* (2008) num estudo com 104 pacientes obteve como resultado associação entre o polimorfismo para -1607 em MMP-1 e falha precoce e nenhuma relação significativa entre polimorfismo para MMP-1-519 e perda de implante.

Júnior (2011) relata que polimorfismos em genes de metaloproteases (MMPs) podem alterar a expressão dessas e estão relacionados a diversas patologias, inclusive ao processo de osseointegração. Realizou um trabalho no qual investigou a influência de polimorfismos no gene da MMP-3 (-1612) e MMP-8 (-799) correlacionando-os com a

perda de implantes dentários. O DNA dos voluntários, todos não fumadores (grupo teste, 101 pacientes com perda precoce de implantes e grupo controle, 101 pacientes com sucesso de implantes) foi obtido a partir de células epiteliais da mucosa bucal, analisado por PCR e RFLP. A análise estatística foi realizada pelo Teste Qui-Quadrado (significância de 5%). O programa ARLEQUIN verificou equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os resultados indicam que o polimorfismo estudado no gene da MMP-3 (-1612) parece não ser um bom marcador genético de susceptibilidade a falha de implantes. Entretanto, o polimorfismo na posição -799 do gene da MMP-8 pode estar associado com a falha de implantes osteointegrados, mostrando um papel activo da MMP-8 na patogênese da osteointegração, onde indivíduos com o alelo T aparentam ter um risco maior de perder implantes.

A vitamina D está envolvida em uma ampla variedade de processos biológicos, como o metabolismo ósseo (Davideau *et al.*, 2004), a modulação da resposta imune (Mathieu *et al.*, 2004) e a regulação da proliferação e diferenciação celular. A maioria dos efeitos já sabidos da vitamina D são mediados via um receptor intracelular de alta afinidade, o receptor da vitamina D (VDR) (Mathieu, *et al.*, 2004).

O VDR é uma proteína classicamente nuclear, membro da superfamília de receptores de hormônios esteróides (Nezbedova & Brtko, 2004). É um factor de transcrição modulado através de um ligante (a vitamina D) formando um complexo capaz de estimular transcrições gênicas, cujo produto pode promover a diferenciação osteoclástica (Kim *et al.*, 2012).

Pereira (2007) realizou um estudo no qual investigou factores clínicos relacionados ao processo de falhas dos implantes dentários e analisou a associação entre o polimorfismo (rs731236, Taql) do gene do VDR e a perda de implantes dentários osteointegráveis. Duzentos e dezessete (217) pacientes não aparentados, média de idade $51,7 \pm 11,3$ anos, foram divididos em dois grupos: Grupo Controlo (C), 137 indivíduos com pelo menos um implante osteointegrado em função por pelo menos seis meses e nenhuma perda e Grupo Estudo (S), 80 indivíduos com perda de pelo menos um implante. O perfil socioeconômico, estado médico geral, fumo, parâmetros de higiene bucal e parâmetros clínicos, como número de dentes presentes, condição periodontal, quantidade e qualidade óssea, presença de enxerto, posição do implante, estabilidade

primária, comprimento e diâmetro do implante, tipo de plataforma e tempo de carga foram analisados. Depois da obtenção e purificação do DNA, foi realizada a análise do polimorfismo pela técnica de PCR-RFLP. Diferenças entre grupo controle e estudo e entre implantes perdidos e saudáveis foram avaliadas. Os seguintes parâmetros clínicos estiveram associados à perda de implantes: edentulismo, profundidade de bolsa, posição do implante, estabilidade primária, o comprimento do implante, a técnica cirúrgica e quantidade óssea. Nenhuma associação foi encontrada entre genótipos/alelos do polimorfismo Taql do VDR e a perda de implantes dentais osteointegráveis. Observou-se que os aspectos clínicos, mas não o polimorfismo estudado, estiveram associados à perda de implantes dentais osteointegráveis.

III. CONCLUSÃO

São diversos os factores negativos que estão relacionados com o tabagismo na saúde geral e oral. Riscos negativos diversos, tais como factor de risco significativo do início e progressão de doenças periodontais, perda de massa óssea e perda de inserção, redução do fluxo sanguíneo, maior probabilidade de desenvolver periimplantite, interferência na cicatrização pós-cirúrgica, além de muitos outros estão descritos na literatura como efeitos possíveis em doentes fumadores.

É preciso esclarecer que o tabagismo isolado não é o causador de todos esses riscos, ou seja é um factor predisponente para muitas doenças. A acção local do fumo do tabaco pode afectar a habilidade do hospedeiro em controlar a infecção por meio da diminuição da resposta imunológica local e sistêmica.

Há evidências de que a perda dos implantes dentários está associada à exposição directa dos tecidos periimplantares ao fumo do tabaco e que o hábito de fumar juntamente com uma higiene bucal deficiente, pouca quantidade e qualidade de osso, fraca estabilidade primária do implante e tipo de superfície, implantes curtos, localização dos implantes na maxila ou mandíbula, implantes de carga imediata ou não, implantes de uma só fase cirúrgica ou de duas fases cirúrgicas, doença periodontal pré-existente, patologias sistêmicas, hábitos parafuncionais e sobrecarga oclusal são factores que em conjunto levam a um risco aumentado de fracasso da terapêutica com implantes dentários.

Os estudos apresentados também demonstraram que a característica genética pode ter uma correlação com o desenvolvimento de falhas ao redor do implante e, portanto, poderá influenciar em sua sobrevida em determinados pacientes que possuam um genótipo específico. A associação do tabagismo e polimorfismo genético nas falhas em implantologia não apresenta resultados conclusivos, sendo necessário que a maioria desses estudos fosse confirmada em mais estudos de coorte que possuíssem tamanhos amostrais maiores.

Foi possível verificar nos estudos apresentados na revisão da literatura, nos quais a maioria dos autores nos mostra, que a taxa de perda de implantes é bem maior em

INFLUÊNCIA E CONTROVÉRSIAS DO TABAGISMO NA REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS

fumadores do que em não-fumadores e que o tabagismo isolado não é um factor de perda de implantes.

Não há contra-indicação absoluta na indicação de implantes dentários em doentes fumadores. No entanto, é esperado dificuldades na cicatrização e consequentemente maior risco de perda dos implantes.

Portanto, na reabilitação com implantes dentários é necessário verificar se o paciente é fumador ou não, para poder esclarecer e conscientizar sobre os possíveis riscos que o tabagismo poderá trazer a sua saúde e consequentemente ao tratamento empregado.

IV. BIBLIOGRAFIA

Algraft, H., Borumandi, F. e Cascarini, L. (2012). Peri-implantitis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50, pp. 689-694.

Al-Shammari, K.F. *et al.* (2006). Dental patient awareness of smoking effects on oral health. Comparison of smokers and non-smokers. *Journal of Dentistry*, 34, pp. 173-178.

ASH – Action on Smoking and Health. [Em linha]. Disponível em <http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_125.pdf>. [Consultado em 20/12/2012].

Baig, M.R e Rajan, M. (2007). Effects of smoking on the outcome of implant treatment: A literature review. *Indian Journal of Dental Research*, 18 (4), pp. 190-195.

Bain, C.A. *et al.* (2002). A meta-analysis evaluating the risk for implant failure in patient who smoke. *Compend Contin Educ Dent*, 23 (8), pp. 695-707.

Baker, R.R., Massey, E.D. e Smith, G. (2004). An overview of the effects of tobacco ingredients on smoke chemistry and toxicity. *Food Chem Toxicol*, 42, pp. 53-83.

Balaji, S.M. (2008). Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: A review. *Indian Journal of Dental Research*, 19 (4), pp. 344-348.

Balatsouka, D. *et al.* (2005). The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clin Oral Implants Res*, 16 (4), pp. 389-95.

Baqain, Z.H., Moqbel, W.I. e Sawair, FA. (2012). Early dental implant failure: risk factors. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50, pp. 239-243.

Benowitz, N.L. (2009). Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49, pp. 57-71.

Bergström, J. (2004). Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*, 92, pp. 1-8.

Buyle-Bodin, Y.B. (2005). Tabac et implantologie: aspects actuels, prise en charge du patient tabagique. *EMC-Ondontologie*, 1, pp. 256-261.

Casado, P.L. *et al.* (2011). Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent*, 20, pp. 226-235.

César-Neto, J.B. *et al.* (2003). A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. *J Periodontol*, 74 (10), pp. 1454-1459.

Chamorro, I.L.S. *et al.* (2008). Fracaso en los implantes dentales: fibrointegración. Reporte de caso clínico. *Revista de la facultad de ciencias de la salud*, 5(2), pp. 115-120. [Em linha]. Disponível em <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/indice_general_salus_diciembre2008.html>. [Consultado em 20/12/2012].

Chuang, S.K. e Cai, T. (2006). Predicting Clustered Dental Implant Survival Using Frailty Methods. *J Dent Res*, 85 (12), pp. 1147-1151.

Cullinan, P.M. *et al.* (2001). A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol*, 28, pp.1137-1144.

Davideau, J.L. *et al.* (2004). Dental alveolar bone defects related to Vitamin D and calcium status. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89 (90), pp. 615-618.

Deas, D.E. *et al.* (2002). Implant failure with spontaneous rapid exfoliation: case reports. *Implant Dent*, 11, pp. 235-242.

Diz, P., Scully, C. e Sanz, M. (2013). Dental implants in the medically compromised patient. *Journal of Dentistry*, 41 (3), pp. 195-206.

Fadanelli, B.A., Stemmer, C.A. e Beltrão, C.G. (2005). Falha prematura em implantes orais. *Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS*, 20 (48), pp. 170-176.

Feloutzis, A. *et al.* (2003). IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Impl*, 14, pp. 10-17.

Gonçalves, R. *et al.* (2011). A característica genética influencia na sobrevivência do implante dentário?. *Braz J Periodontol*, 21 (03), pp. 33-39.

Gourgiotis, S. *et al.* (2011). The effects of tobacco smoking on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adults. *The surgeon*, 9, 225-232.

Gruica, B. *et al.* (2004). Impact of IL-1 genotype and smoking on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin. Oral Impl. Res*, 15, pp. 393-400.

Gurlek, O. *et al.* (2009). Effects of smoking on salivary C-telopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen and osteocalcin levels. *Archives of Oral Biology*, 54, pp. 1099- 1104.

Hinode, D. *et al.* (2006). The influence of smoking on osseointegrated implant failure: a meta-analysis. *Clin. Oral Impl. Res*, 17, pp. 473-478. [Em linha]. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0501.2005.01244.x/pdf>>.[Consultado em 13/01/2013].

Jacobi-Gresser, E., Huesker, H. e Schutt, S. (2012). Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 42 (4), pp. 537-543.

Jansson, H. *et al.* (2005). Clinical Consequences of IL-1 Genotype on Early Implant Failures in Patients under Periodontal Maintenance. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 7 (1), pp. 51-59).

Johnson, G.K. e Slach, N.A. (2001). Impact of Tobacco Use on Periodontal Status. *Journal of Dental Education*, 65 (4), pp. 313-321.

Johnson, N.W. e Bain, C.A. (2000). Tobacco and oral disease. *British Dental Journal*, 189 (4), pp. 200-206.

Júnior, R.A. *et al.* (2009). Tabagismo e a perda óssea peri-implantar. *Innov Implant J Biomater Esthet*, 4 (3), pp. 65-69.

Júnior, R.C.F. (2011). Associação entre polimorfismos genéticos na mmp-3 e mmp-8 e perda precoce de implantes dentários osseointegrados. [Em linha]. Disponível em <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br>>. [Consultado em 20/12/2012].

Kim, B.S. *et al.* (2012). Effects of nicotine on proliferation and osteoblast differentiation in human alveolar bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Life Sciences*, 90, pp. 109-115.

Kumar, A., Jaffin, R.A. e Berman, C. (2002). The effect of smoking on achieving osseointegration of surfacemodified implants: A clinical report. *The International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 17 (6), pp. 816- 819.

Lachmann, S. *et al.* (2007). Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A –889 and IL-1B p3954 genotype. *Clin. Oral Impl. Res*, 18, pp. 212-223.

Lambert, P.M., Morris, H.F. e Ochi, S. (2000). The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann periodontal*, 5 (1), pp. 78-79. [Em linha]. Disponível em <<http://www.joonline.org/doi/pdf/10.1902/annals.2000.5.1.79>>. [Consultado em 13/01/2013].

Leite, M.F. *et al.* (2008). Osseointegrated implant failure associated with MMP-1 promotor polymorphisms (-1607 and -519). *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23(4), pp. 653-658.

Levin, L. *et al.* (2005). Smoking increased the risk of major complications of onlay bone graft. *J Evid Base Dent Pract*, 5, pp. 96-97.

Levin, L. e Schwartz-Arad, D. (2005). The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dent*, 14 (4), pp. 357-361.

Liddelow, G. e Klineberg, I. (2011). Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Australian Dental Journal*, 56, pp. 417-426. [Em linha]. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1834-7819.2011.01367.x/full>>. [Consultado em 15/02/2013].

Lin, Y.H., Guan, D.H. e Wang, Y.Y. (2007). The Relationship Between IL-1 Gene Polymorphism and Marginal Bone Loss Around Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, pp. 2340-2344.

Lindhe, J., Lang, P.K. e Karring, T. (2008). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan S.A.

Lindhe, J. e Meyle, J. (2008). Peri-implant diseases:Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 35 (8), pp. 282-285.

Luthra, K. *et al.* (2012). Smoking swings of gingival crevicular fluid secretion. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16 (1), pp. 101-103.

Mardinger, O. *et al.* (2012). A retrospective analysis of replacing dental implants in previously failed sites. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 114 (3), pp. 290-293.

Mathieu, C. *et al.* (2004). Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89 (90), pp. 449-452.

Mombelli, A., Muller, N. e Cionca, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clin. Oral Implants Res*, 23(6), pp. 67-76. [Em linha]. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x/pdf>>. [Consultado em 15/02/2013].

Montes, C.C. (2007). Análise da associação dos polimorfismos IL1B (C3954T) e IL1RN (intron 2) com a perda de implantes dentais osseointegrados. [Em linha]. Disponível em <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000316833>>.

[Consultado em 20/12/2012].

Montes, C.C. *et al.* (2009). Analysis of the association of IL1B (C+3954T) and IL1RN (intron 2) polymorphisms with dental implant loss in a Brazilian population. *Clin Oral Implants Res*, 20 (2), pp. 208-17.

Moy, P.K. *et al.* (2005). Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac implants*, 20 (4), pp. 569-577.

Musk, A.W. e De Klerk, N.H. (2003). History of tobacco and health. *Respirology*, 8, pp. 286-290.

Nezbedova, P. e Brtko, J. (2004). 1alpha,25dyhidroxyvitamin D3 inducible transcription factor and its role in the vitamin D action. *Endocr Regul*, 38, pp. 29-38.

Oates, T.W., Caraway, D. e Jones, J. (2004). Relation between smoking and biomarkers of bone resorption associated with dental endosseous implants. *Implant Dent*, 13 (4), pp. 352-357.

Oga, S. (2003). Fundamentos de Toxicologia. *Moraes Moreau*, 4 (7), pp. 299-302.

Palma-Carrió, C. *et al.* (2011). Risk factors associated with early failure of dental implants. A literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16 (4), pp. 514-517. [Em linha]. Disponível em

<<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v16i4/medoralv16i4p514.pdf>>.

[Consultado em 15/02/2013].

Pereira, A.F. (2007). Análise de aspectos clínicos e genéticos associados à perda de implantes dentais osseointegráveis. [Em linha]. Disponível em <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br>>. [Consultado em 20/12/2012].

Pereira, M.L.L. *et al.* (2005). Efeito da Nicotina na Morfologia e Proliferação de Células de Osso Alveolar Humano em Diferentes Fases de Diferenciação. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 46 (2), pp. 81-91.

Pereira, M.L.L. *et al.* (2006). Efeito da Nicotina no Processo de Formação Óssea Alveolar: Estudo em Culturas Celulares de Osso Alveolar Humano. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 47 (2), pp. 79-90.

Pereira, M.L.L. *et al.* (2007). Tabagismo e Diferenciação Óssea: Efeito de Níveis Sanguíneos e Salivares de Nicotina no Comportamento de Células Osteoblásticas de Medula Óssea Humana. Estudo in vitro. *Arquivos de Medicina*, 21 (1), pp. 3-14.

Pereira, M.L.L. *et al.* (2008). Behaviour of human osteoblastic cells cultured on plasma-sprayed titanium implants in the presence of nicotine. *Clin. Oral Impl. Res*, 19, pp. 582-589.

Pereira, M.L.L. *et al.* (2008). Effect of nicotine in matrix mineralization by human bone marrow and Saos-2 cells cultured on the surface of plasma-sprayed titanium implants. *Journal of Biomedical Research*, pp. 1-10.

Pigossi, S.C. *et al.* (2012). Genetic association study between Interleukin 10 gene and dental implant loss. *Archives of Oral Biology*, 57, pp. 1256-1263.

Polk, D.E. *et al.* (2012). Effects of Smoking and Genotype on the PSR Index of Periodontal Disease in Adults Aged 18-49. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 9, pp. 2839-2850. [Em linha]. Disponível em < www.mdpi.com/journal/ijerph >. [Consultado em 15/02/2013].

Queiroz, D.A. *et al.* (2009). Smoking increases salivary arginase activity in patients with dental implants. *Clin Oral Invest*, 13, 263-267.

Quirynem, M., De Soete, M. e Vansteenberghe, D. (2002). Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res*, 13, pp. 1- 19. [Em linha].

Disponível em < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0501.2002.130101.x/pdf>>. [Consultado em 13/01/2013].

Reibel, J. (2003). Tobacco and oral diseases. *Med Princ Pract*, 12(1), pp. 22-32. [Em linha]. Disponível em <<http://www.karger.com/Article/FullText/69845>>. [Consultado em 13/01/2013].

Rocchietta, I. e Nisand, D. (2012). A review assessing the quality of reporting of risk factor research in implant dentistry using smoking, diabetes and periodontitis and implant loss as an outcome: Critical aspects in design and outcome assessment. *J Clin Periodontol*, 39 (12), pp. 114-121. [Em linha]. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-051X.2011.01829.x/pdf>>. [Consultado em 15/02/2013].

Rodriguez-Argueta, O.F. *et al.* (2011). Postoperative Complications in Smoking Patients Treated With Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg*, 69, pp. 2152-2157. [Em linha]. Disponível em < [http://www.joms.org/article/S0278-2391\(11\)00310-7/fulltext](http://www.joms.org/article/S0278-2391(11)00310-7/fulltext)>. [Consultado em 12/01/2013].

Saldanha, J.B. *et al.* (2006). Smoking May Affect the Alveolar Process Dimensions and Radiographic Bone Density in Maxillary Extraction Sites: A Prospective Study in Humans. *J Oral Maxillofac Surg*, 64, pp. 1359-1365.

Santos, M.C.L.G. *et al.* (2004). Analysis of the Transforming Growth Factor- β 1 Gene Promoter Polymorphisms in Early Osseointegrated Implant Failure. *Impl Dent*, 13, pp. 262-269.

Scarel-Caminaga, M.R. *et al.* (2004). Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 31, pp. 443-448.

Sham, A.S.K. *et al.* (2003). The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Med J*, 9, pp. 271-277. [Em linha]. Disponível em <http://www.hkmj.org/article_pdfs/hkm0308p271.pdf>. [Consultado em 12/01/2013].

Schwartz-Arad, D., Samet, N. e Mamlider, A. (2002). Smoking increases spontaneous exposure of dental implants between surgical stages. *J Evid Base Dent Pract*, 2, pp. 303-304.

Schwartz-arad, D. *et al.* (2002). Smoking and complications of endosseous dental implants. *J Periodontol*, 73, pp. 153-157. [Em linha]. Disponível em <<http://www.joponline.org/doi/pdf/10.1902/annals.2002.7.3.153>>. [Consultado em 12/01/2013].

Soares, E.V. *et al.* (2010). Effects of alcohol and nicotine on the mechanical resistance of bone and bone neoformation around hydroxyapatite implants. *J Bone Miner Metab*, 28, pp. 101-107.

Sorensen, L.T. *et al.* (2010). Effect of smoking, smoking cessation, and nicotine patch on wound dimension, vitamin C, and systemic markers of collagen metabolism. *Surgery*, 148 (5), pp. 982-90.

Strietzel, F.P. *et al.* (2011). Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 34, pp. 523-544.

Sverzut, A.T. *et al.* (2008). The Influence of Tobacco on Early Dental Implant Failure. *J Oral Maxillofac Surg*, 66, pp. 1004-1009.

Sursala, S.M. *et al.* (2008). Delayed Versus Immediate Loading of Implants: Survival Analysis and Risk Factors for Dental Implant Failure. *J Oral Maxillofac Surg*, 66, pp. 251-255.

Yanagita, M. *et al.* (2008). Nicotine Inhibits Mineralization of Human Dental Pulp Cells. *J endod*, 34 (9), pp. 1061-1065.

WHO - World Health Organization. Oral Health. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf>. [Consultado em 20/12/2012].

Wood, M.R. e Vermilyea, S.G. (2004). A review of selected dental literature on evidence-based treatment planning for dental implants: Report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the Academy of Fixed Prosthodontics. *J Prosthet Dent*, 92, pp. 447-62.

Zaparoli, A.C.R. *et al.* (2006). Osseointegração periimplantar em pacientes fumantes. *Stomatos*, 12 (23), pp. 41-48. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ulbra.br/odontologia/stomatos-v12n23-jul-dez2006.htm>>. [Consultado em 20/12/2012].